Zur
Kenntniss des Hydrastins.

Ueber die Einwirkung
von
Ammoniak und Aminen auf alkylirte Hydrastine.

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE
VON DER
PHILOSOPHISCHEN FACULTÄT
DER
FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN
GENEHMIGT
UND
NEBST DEN BEIGEFÜGTEN THESEN ÖFFENTLICH ZU VERTHEIDIGEN
AM
28. FEBRUAR 1891
VON

MAX HEIM
AUS BERLIN.

Opponenten:

Herr Cursist cand. med. **J. Lowinsky.**
Herr Apotheker **Friedr. Bloch.**
Herr cand. phil. **G. Schuftan.**

BERLIN.
Buchdruckerei von Max Bading
SW., Beuth-Strasse 2.

Seinen theuren Eltern

in Dankbarkeit und Liebe gewidmet

vom

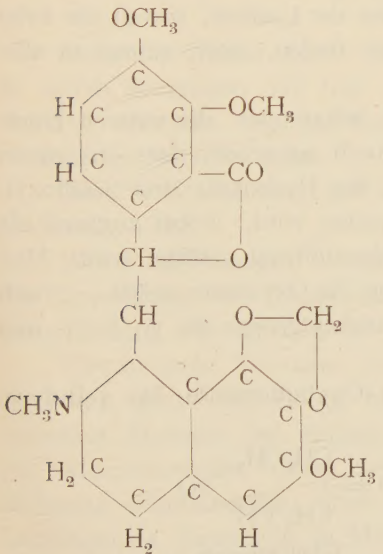
Verfasser.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

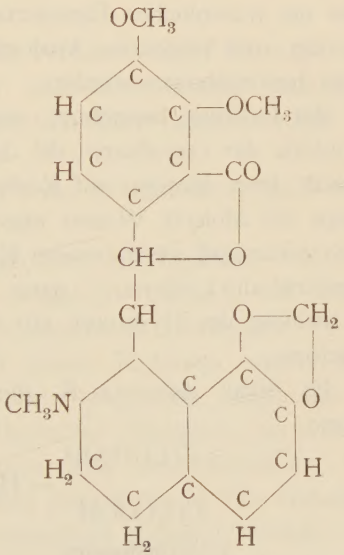
https://archive.org/details/IA41535703_0103

EINLEITUNG.

Die eingehenden, sich ergänzenden und gewissermassen controlirenden Untersuchungen M. Freunds und seiner Mitarbeiter über das Hydrastin und andrerseits W. Rosers über das Narcotin haben nicht nur die ausserordentlich nahe Verwandtschaft dieser beiden complexen Alkaloide festgestellt, sondern sie haben auch die Constitution derselben bis zu einem hohen Grade von Wahrscheinlichkeit aufzuhellen vermocht. So sind die genannten Forscher auf völlig verschiedenen Wegen zu zwei analogen Formeln gelangt,[1]) die sich graphisch folgendermassen darstellen:



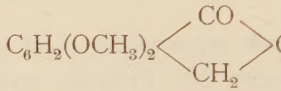
Narcotin $C_{22}H_{23}NO_7$



Hydrastin $C_{21}H_{21}NO_6$

[1]) Roser, Ann. 254, 357, Freund, Ber. 23, 414.

Aus der Gegenüberstellung dieser Formeln leuchtet die grosse Aehnlichkeit der beiden Körper ohne Weiteres ein. Man sieht, dass jedes von den beiden Molecülen einen zweifach hydrirten und mehrmals substituirten Isochinolincomplex enthält, der beim Narcotin nur um die Gruppe „OCH_2“ grösser ist, als beim Hydrastin. Ferner haben beide Körper einen substituirten Benzolkern gemeinsam, dessen nahe Beziehung zu dem inneren Anhydrid der Meconinsäure, dem Meconin

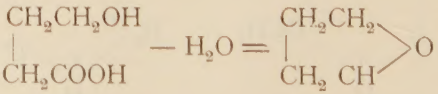


leicht erkennbar ist. Die in dem letzteren vorhandene Lactonbindung ist in nicht geringem Grade für die beiden Alkaloide characteristisch und stellt die Ursache dar für eine Anzahl bemerkenswerther Reactionen derselben.

Da auch für die vorliegenden Beiträge zur Kenntniss des Hydrastins die Reactionsfähigkeit dieser Lactongruppe — und zwar ganz ausschliesslich — in Betracht kommt, so mögen an dieser Stelle die wesentlichen Eigenschaften der Lactone, soweit sie beim Narcotin und Hydrastin Analogieen finden, noch einmal in aller Kürze hevorgehoben werden.

Als Lactone bezeichnet man bekanntlich die inneren Esteranhydride der Oxysäuren, die dadurch entstehen, dass aus einem Molecül jener Säuren auf Kosten der Hydroxyl- und Carboxylgruppe ein Molecül Wasser abgespalten wird, wobei zugleich ein durch Sauerstoff geschlossener Kohlenstoffring gebildet wird. Man bezeichnet die Lactone — ganz wie die Oxysäuren selbst — nach der Stellung der Hydroxyl- zur Carboxylgruppe als α-, β-, γ- und δ-Lactone.

Es bildet daher z. B. die γ-Oxybuttersäure das γ-Butyrolacton:

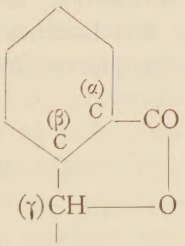


γ-Oxybuttersäure — γ-Butyrolacton.

Zu solcher Lactonbildung sind namentlich die γ- und δ-Oxysäuren befähigt, aber während die δ-Lactone sehr leicht wieder

Wasser aufnehmen und in die Oxysäuren übergehen, zeichnen sich die γ-Lactone allein durch grosse Beständigkeit aus. Sie können mit Wasser gekocht werden, ohne in die Oxysäuren zurückgeführt zu werden, und erst beim Kochen mit Alkalien gehen sie in die Salze dieser Säuren über. Versucht man indessen aus den so gebildeten Salzen die γ-Oxysäuren durch Mineralsäuren abzuscheiden, so bilden dieselben sofort unter Wasseraustritt wieder Lactone.

Gleiche Erscheinungen wurden sowohl beim Narcotin wie beim Hydrastin beobachtet. Ein Blick auf die Formeln zeigt, dass die beiden Körper als γ-Lactone aufzufassen sind gemäss der Configuration:



Dementsprechend fand schon Wöhler[1]) beim Narcotin, dass es durch Schmelzen mit Kali in eine leicht lösliche Kaliumverbindung übergeht, die auf Zusatz von Säure alsbald wieder unverändertes Narcotin ergab.

Dieselbe Erscheinung nahmen dann Freund und Will[2]) beim Hydrastin wahr.

Wie Fittig[3]) zeigte, vermögen sich die Lactone, wenn sie der Einwirkung von Ammoniak ausgesetzt werden, mit diesem unter Bildung von Amiden der Oxysäuren zu vereinigen.

Verschiedene Versuche nach dieser Richtung waren beim Hydrastin nicht von Erfolg begleitet, wohl aber zeigte sich die erwartete Analogie bei einigen Derivaten desselben, bei welchen der Atomencomplex dieses Körpers eine characteristische Veränderung erfahren hatte, ohne dass jedoch die in ihm enthaltene Lactongruppe irgendwie in Mitleidenschaft gezogen worden war.

[1]) Wöhler, Ann. 50, 25.

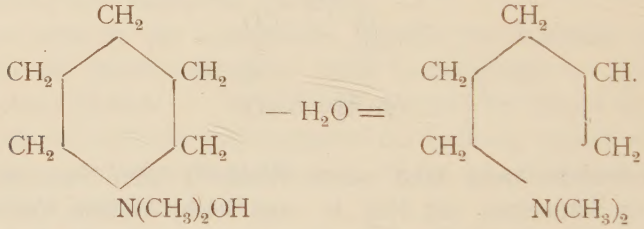
[2]) Freund u. Will, Ber. 19. 2801.

[3]) Fittig, Ann. 256. 147.

Zum besseren Verständniss des Vorgangs mag auch hier zunächst auf das Narcotin zurückgegriffen werden, bei welchem jene besondere intramoleculare Veränderung ebenfalls beobachtet worden war.

Aus dem Additionsproduct, welches Narcotin als tertiäre Base mit Methyljodid bildet, $C_{22}H_{23}NO_7CH_3J$, erhielt Roser [1]) eine Ammoniumbase, das Narcotinmethylhydroxyd, welches bei längerem Stehen mit Wasser oder leichter durch Wasserdampf bei Gegenwart von Alkali in eine neue, isomere, tertiäre Base überging, die infolge ihrer Aehnlichkeit mit Narceïn Pseudonarceïn genannt wurde.

Die Bildung dieses Körpers aus dem Narcotinmethylhydroxyd erklärt Roser durch eine Aufspaltung des Pyidinringes im Narcotinmolecül, wie sie zuerst von Ladenburg [2]) bei der Bildung von Dimethylpiperidin aus Dimethylpiperylammoniumhydroxyd:



und von Dimethylconiin aus dem entsprechenden Derivat des Coniins (α-Propylpiperidins), dem Dimethylconylammoniumhydroxyd, angenommen und dann bei einer ganzen Reihe [3]) von Basen, welche den Pyridinkern enthalten, bestätigt gefunden wurde.

Da aber das Pseudonarceïn dem Narcotinmethylhydroxyd, wie bereits erwähnt, isomer ist, so konnte die Spaltung des Pyridinringes nicht wie bei dem oben angeführten und den meisten anderen beobachteten Beispielen unter gleichzeitigem Wasseraustritt an der Spaltungsstelle erfolgt sein, oder es musste — was viel wahrscheinlicher war — für das ausgetretene Molekül Wasser

[1]) Roser. Annal. 247. 167.

[2]) Ladenburg, Ber. 16. 2057.

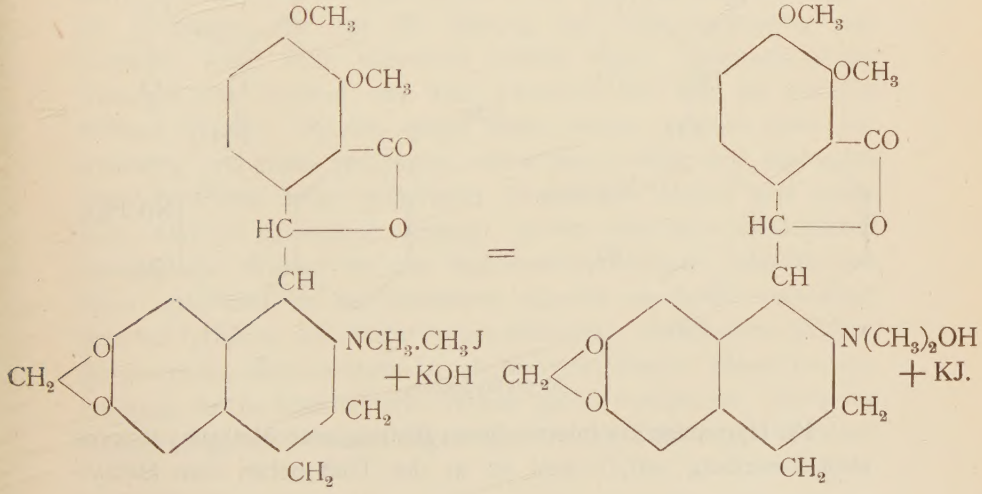
[3]) Eine Zusammenstellung der hierher gehörigen Beobachtungen, die hauptsächlich durch die von A. W. v. Hofmann gemachten Erfahrungen über das Verhalten der alkylirten Ammoniumbasen in der Wärme angeregt worden sind, giebt A. Rosenberg, Inaug.-Dissert. Berlin 1890.

ein anderes an einer anderen Stelle des Atomencomplexes fixirt worden sein.

Als der Ort, wo eine solche Wiederanlagerung von Wasser stattgefunden haben kann, ergiebt sich mit grösster Wahrscheinlichkeit gerade die Stelle der Lactonbindung, wenn man die jüngsten Untersuchungen über die alkylirten Hydrastine in Betracht zieht.

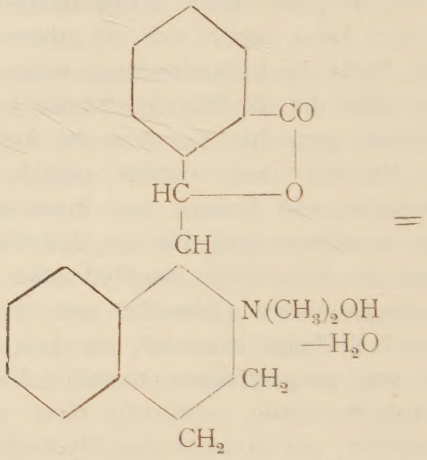
Die von Roser gemachte Annahme der Aufspaltung des Pyridinringes im Narcotin fand nämlich alsbald eine Bestätigung durch neue Arbeiten von Freund und Rosenberg,[1]) welche zu ganz ähnlichen Annahmen auch für das Hydrastin gelangten.

Wenn man das Jodmethylat des Hydrastins, $C_{21}H_{21}NO_6CH_3J$, oder das aus diesem mittelst Chlorsilber gewonnene Chlormethylat in der Kälte mit Kalilauge behandelt, so geht dasselbe in einen gelben Körper von ausgesprochen basischer Natur über. Diese Verbindung, Methylhydrastin, entspricht nicht völlig dem Roserschen Pseudonarceïn; sie ist nicht dem Hydrastinmethylhydroxyd isomer, sondern enthält ein Molecül Wasser weniger. Ihre Bildung entspricht daher vollkommen derjenigen des Dimethylpiperidins und Dimethylconiins, bei welchen die Aufspaltung des Pyridinringes unter Wasseraustritt erfolgt:

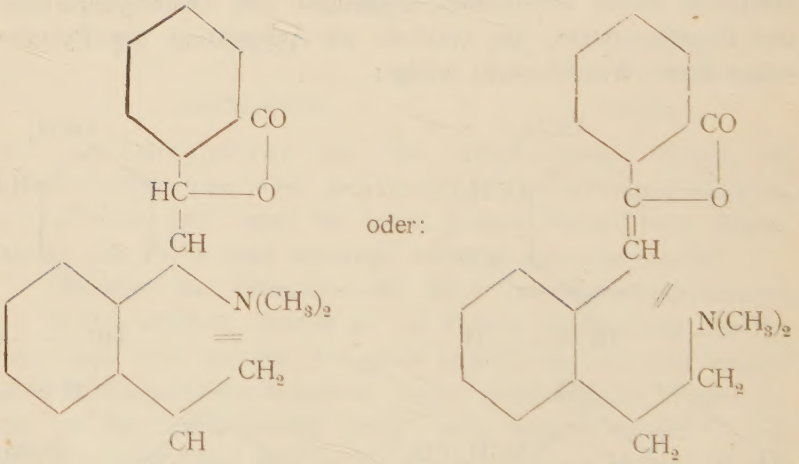


[1]) Freund u. Rosenberg, Ber. 23. 414. 55.

Hydrastinjodmethylat giebt Hydrastinmethylhydroxyd, welch' letzteres sofort Wasser abspaltet und in Methylhydrastin übergeht:



Hydrastinmethylhydroxyd.



Methylhydrastin.

Die Hypothese der intermediären Bildung eines Methylhydroxyds stellt Rosenberg auf,[1]) weil er in der That neben dem Methyl-

[1]) Inaug.-Dissert. Berl. 1890 pag. 34.

hydrastin einen schön krystallisirenden Körper von entsprechender Zusammensetzung erhalten hatte. Derselbe zeigt allerdings so wenig die Eigenschaften einer Ammoniumbase, und die Bildung einer solchen durch Einwirkung von Alkali auf alkylirte Ammoniumhaloide ist so befremdend, dass man fast zweifeln muss, ihm die in obiger Formel ausgedrückte Constitution zuzuschreiben.

Mag aber immerhin die Structur dieses Körpers nicht völlig aufgeklärt sein: die Praeexistenz eines Ammoniumhydroxydes ist für die Spaltung des Pyridinringes durchaus nicht unbedingt erforderlich, vielmehr findet dieselbe in zahlreichen Fällen gerade unmittelbar durch Einwirkung von Alkali auf die Ammoniumhaloide der Basen statt.

Das Methylhydrastin selbst erwies sich als ein tertiäres Amin; es gab mit Methyljodid das Methylhydrastinjodmethylat $C_{22}H_{23}NO_6JCH_3$, bei dessen Destillation mit Kalilauge Trimethylamin und ein stickstofffreier Körper entstand. Hierdurch sowie durch sein ganzes übriges Verhalten erwies es sich als so übereinstimmend mit den entsprechenden Piperidin-, Coniin- sowie auch Morphin- und Tropinderivaten, dass das Vorhandensein eines Kohlenstoffstickstoffringes im Hydrastin, der bei der Bildung des Methylhydrastins aufgespalten wird, nicht bezweifelt werden kann. Demnach ist die Analogie des letzteren mit dem Pseudonarceïn klar bis auf das Molecül Wasser, welches dieses mehr enthält. Allein diese Abweichung will nicht viel sagen, wenn mann sieht, wie leicht das Methylhydrastin unter geeigneten Umständen Wasser und sogar auch Alkohol zu addiren vermag. Wenn man es in alkoholischer Lösung mit Wasser bis zur beginnenden Trübung versetzt und dann anhaltend in der Siedehitze digerirt, so erhält man nach Schmidt [1]) einen als Methylhydrastinhydrat bezeichneten Körper, der zweifellos nichts anderes ist, als Methylhydrastin, dessen Lactonbindung durch Addition von Wasser gelöst worden ist. Noch viel leichter erfolgt die Wasseranlagerung unter dem Einfluss von Alkalien,

[1]) Friedr. Schmidt, Arch. Pharm., 228. 6. 247.

wie Freund und Rosenberg [1]) an dem auf diese Weise enstehenden, dem Pseudonarceïn äusserst ähnlichen sog. Methylhydrasteïn nachgewiesen haben. Auch in dem von Friedr. Schmidt [2]) beschriebenen Methylhydrastinalkoholat ist der Alkohol möglicherweise an der Stelle der Lactonbindung fixirt; derselbe ist sehr fest in dem Körper gebunden und spielt auf keinen Fall bloss die Rolle des Krystallwassers.

Aus allen diesen Vorgängen im Methylhydrastin scheint man zu dem Schlusse berechtigt, dass die durch die Aufspaltung des Pyridinkerns herbeigeführte Veränderung des Molecularcharacters eine erhöhte Reactionsfähigkeit, d. h. Aufspaltbarkeit der Lactonbindung im Hydrastin hervorgerufen hat. Einen deutlichen Beweis hierfür bildet nunmehr auch das Verhalten des Methylhydrastins gegen Ammoniak, das jetzt den oben [3]) erwähnten Fittig'schen Beobachtungen über die Additionsfähigkeit desselben an die Lactone vollkommen entspricht.

Gerade durch diesen letzteren Umstand — den der Vereinigungsfähigkeit mit Ammoniak — ist aber eine neue, bemerkenswerthe Analogie des Methylhydrastins mit einem anderen Körper unverkennbar geworden, auf welche ich, da sie für die vorliegenden Untersuchungen von grossem Interesse ist, etwas ausführlicher eingehen möchte.

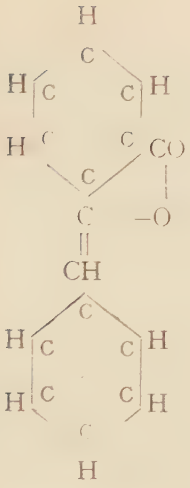
Betrachtet man nämlich die beiden für das Methylhydrastin aufgestellten Formeln [4]) genauer, so erkennt man, dass dasselbe aufgefasst werden kann als ein Derivat des Dibenzils und zwar, wenn man, wie es Freund und Rosenberg gethan haben, wegen der optischen Inactivität des Körpers die zweite der angeführten Formeln für die wahrscheinlichere hält, als ein substituirtes Benzylidenphtalid:

[1]) Ber. 23. 415.

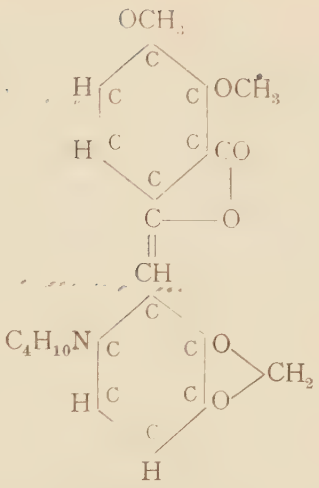
[2]) Arch. Pharm., 228, 6. 243.

[3]) pag. 3.

[4]) pag. 6.



Benzylidenphtalid.



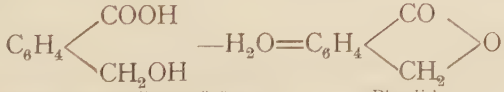
Methylhydrastin.

Diese Annahme findet eine Stütze in den folgenden Untersuchungen über die Einwirkung von Ammoniak und Aminen auf die alkylirten Hydrastine, indem dieselben bemerkenswerthe Analogieen zeigen mit den Erscheinungen, die S. Gabriel [1]) in einer Reihe von höchst interessanten Untersuchungen über das Benzylidenphtalid beobachtet hat.

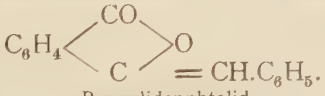
Es sei mir daher verstattet, im Interesse der vorliegenden Arbeit das Wichtigste aus den Gabriel'schen Untersuchungen hervorzuheben und mit den von mir beim Hydrastin gefundenen Resultaten zu vergleichen.

Benzylidenphtalid und Ammoniak.

Das Benzylidenphtalid leitet sich von dem „Phtalid" genannten Lacton der Orthooxymethylbenzoësäure ab, in welchem die beiden H der CH_2-Gruppe durch die zweiwerthige Benzylidengruppe $C_6H_5-CH=$ ersetzt sind:



Orthooxymethylbenzoësäure. Phtalid.

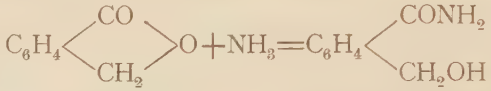


Benzylidenphtalid.

[1]) S. Gabriel, Ber. 18. 1251 ss. 2433 ss.

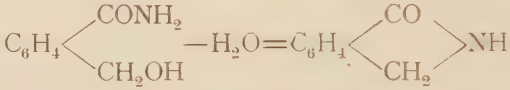
Es wird dargestellt durch Condensation von Phenylessigsäure mit Phtalsäureanhydrid bei Gegenwart von Natriumacetat. [1])

Schon das Phtalid zeigt die allgemeine Eigenschaft der Lactone [2]) durch Einwirkung von Ammoniak unter Oeffnung der Lactonbindung in Amide von Oxysäuren überzugehen, denn so muss man sich die Bildung des Phtalidins (Phtalimidins) [3]) aus dem Phtalid durch Erhitzen in Ammoniakgas vorstellen:



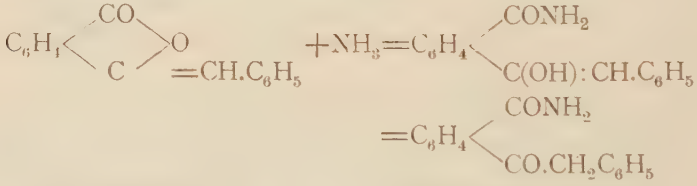
Phtalid. Orthooxymethylbenzoës.-Amid.

Das gebildete Amid der Oxytoluylsäure spaltet alsbald wegen der benachbarten Stellung der amidirten und der hydroxylirten Gruppe Wasser ab und giebt das Anhydrid Phtalidin:



Phtalidin (-imidin).

In ganz ähnlicher Weise reagirt Benzylidenphtalid mit Ammoniak. Wird dasselbe [4]) mit alkoholischem Ammoniak während 2—3 Stunden digerirt, so entsteht Desoxybenzoïncarbonsäureamid nach folgender Gleichung:



Benzylidenphtalid. Desoxybenzoïncarbonamid.

Dieser Körper war von Gabriel bei seinen ersten Versuchen gar nicht beachtet worden; denn wie aus dem Phtalid mit Ammoniak alsbald unter Wasseraustritt das Phtalimidin entsteht, so spaltet auch das Desoxybenzoïncarbonsäureamid schon beim Umkrystallisiren aus Eisessig ein Molecül Wasser ab und geht in den dem

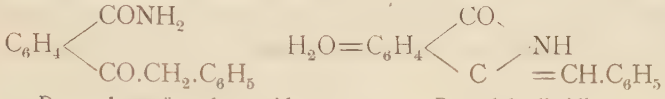
[1]) Gabriel, Ber. 18. 3470.

[2]) cf. pag. 3.

[3]) Phtalidin cf. Ber. 18. 1408.

[4]) Gabriel, Ber. 18. 1254.

Phtalimidin entsprechenden, von Gabriel Benzalphtalimidin genannten, gelblichen Imidokörper über:



Desoxybenzoïncarbonamid. Benzalphtalimidin.

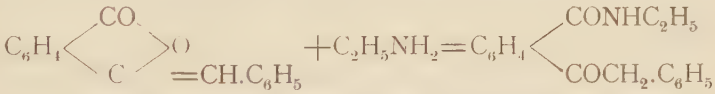
So konnte es kommen, dass Gabriel das Benzalphtalimidin anfangs als das eigentliche Produkt der Einwirkung von Ammoniak auf Benzylidenphtalid auffasste, und dass er die Wasserabspaltung als unmittelbar in die Reaction mit inbegriffen betrachtete.

Erst bei weiterer Verfolgung des Gegenstandes, und als er wasserentziehende Lösungsmittel vermied, gelang es ihm, das Desoxybenzoincarbonamid zu isoliren.

Benzylidenphtalid und Aethylamin.

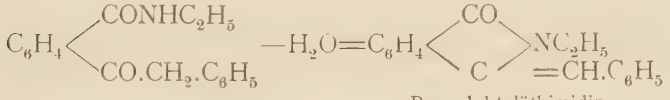
Genau wie Ammoniak, so wirkt auch Aethylamin auf Benzylidenphtalid ein. [1]) Es entsteht zunächst das Aethylamid der Desoxybenzoïncarbonsäure, das beim Lösen in siedendem Eisessig oder in concentrirter Schwefelsäure unter Wasserabspaltung in das Anhydrid, das Benzalphtaläthimidin, übergeht:

I.



Benzylidenphtalid. Desoxybenzoïncarbonäthylamid.

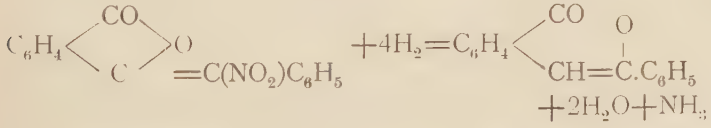
II.



Benzalphtaläthimidin.

Isobenzalphtalid und Ammoniak.

Durch Reduction von Nitrobenzylidenphtalid mit Phosphor und Jodwasserstoffsäure erhielt Gabriel ein isomeres Benzylidenphtalid, [2]) das er Isobenzalphtalid nannte:

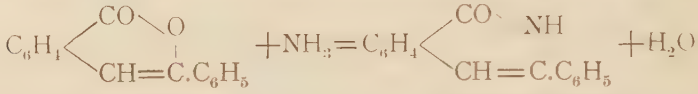


Nitrobenzylidenphtalid. Isobenzalphtalid.

[1]) Ber. 18. 2435.

[2]) Ber. 18. 2445.

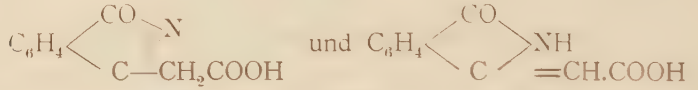
Auch dieser Körper reagirt leicht mit Ammoniak, aber die Einwirkung geht, wie anfangs bei dem Benzylidenphtalid angenommen wurde und entsprechend der Bildung des Phtalimidins aus Phtalid, unter unmittelbarer Wasserabspaltung vor sich:



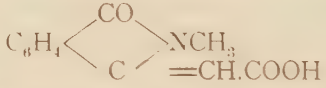
Isobenzalphtalid. Isobenzalphtalimidin.

Phtalylessigsäure und Ammoniak.

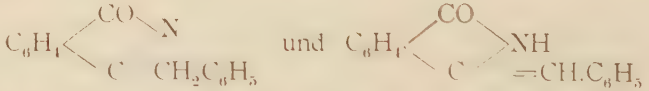
Bei der Einwirkung von Ammoniak auf Phtalylessigsäure erhielten Gabriel und Michael [1]) einen Körper, den sie Phtalylacetamid nannten. W. Roser zeigte dann, [2]) dass dieser Körper eine Säure ist. Er bezeichnete ihn als Phtalimidylessigsäure und schrieb ihm von den beiden möglichen Formeln



die erstere zu, weil es ihm nicht gelang, durch Einwirkung von Methylamin auf Phtalylessigsäure die entsprechende methylirte Verbindung



zu erhalten. Da aber auch Roser die Phtalimidylessigsäure mit dem Benzalphtalimidin in Verbindung bringt, für welches ebenfalls zwei Formeln



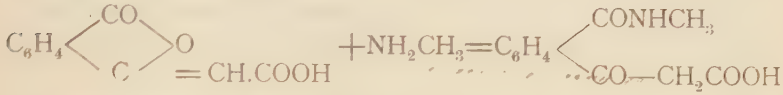
möglich sind, so hat sich Gabriel, nachdem er auf Grund seiner vorangehend geschilderten Versuche zu der zweiten Formel für das Benzylidenphtalid gelangt war, bemüht, die Vermuthung, dass Ammoniak und Methylamin in gleicher Weise auf Phtalylessigsäure wirken würden, wie auf Benzylidenphtalid, durch eine sorgfältige Wiederholung der Versuche als richtig zu erweisen.

---

[1]) Ber. 10. 1556.

[2]) Ber. 17. 2623.

Als er völlig reine Phtalylessigsäure mit 33procentiger Methylaminlösung in Lösung brachte und unter Eiskühlung mit kalter Salzsäure übersättigte, erhielt er denn in der That einen Körper, der sich als das gesuchte Additionsproduct erwies und daher nach folgender Gleichung entstanden war:

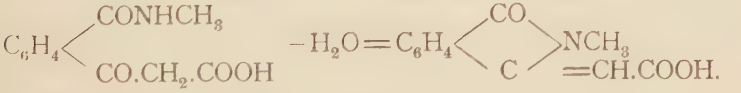


Er wurde als Methylamidobenzoylessig-o-carbonsäure bezeichnet.

Demnach verlief die Reaction thatsächlich analog derjenigen des Ammoniaks resp. Aethylamins auf Benzylidenphtalid, und es handelte sich nur noch darum, auch dieser Verbindung die Elemente des Wassers zu entziehen, um zu der dem Benzalphtalimidin entsprechenden Phtalimidylessigsäure zu gelangen.

Dies wurde durch Behandeln mit concentrirter Schwefelsäure, durch die sich auch die Umwandlung des Desoxybenzoïncarbonamids in Benzalphtalimidin hatte vollziehen lassen, erreicht.

Nach dem Lösen des Körpers in dem zehnfachen Volumen concentrirter Schwefelsäure, längerem Stehen und darauf folgendem Fällen mit Wasser war die Umwandlung des farblosen Amids in den wieder gelblich gefärbten Imidokörper von Statten gegangen. Derselbe erwies sich als eine einbasische Säure von der Formel $C_{11}H_9NO_3$, und seine Bildung war demnach analog derjenigen des Benzalphtalimidins nach folgender Gleichung erfolgt:



Der Körper wurde Phtalmethimidylessigsäure genannt, da er sich von der Phtalimidylessigsäure durch eine für H substituirte CH_3-Gruppe unterscheidet. Dieselbe befindet sich am Stickstoff, und es schien damit erwiesen, dass auch in der Phtalimidylessigsäure eine Imidogruppe anzunehmen, und ihr von den beiden möglichen Formeln (s. oben pag. 12) die zweite zuzuschreiben sei.

Aus den angeführten Beobachtungen Gabriels folgt nun, — um das Wesentliche noch einmal kurz zusammenzufassen — dass

das durch die Benzylidengruppe oder auch durch den zweiwerthigen Essigsäurerest = CH.COOH substituirte Phtalid leicht unter Oeffnung seiner Lactonbindung mit Ammoniak und Aminen Additionsproducte giebt, die als Amide von Oxy- resp. daraus durch Umlagerung entstehenden Ketonsäuren zu betrachten sind, ferner, dass diese Körper mehr oder weniger leicht durch Austritt von Wasser in Imidokörper - Phtalimidine resp. Phtaläthimidine — übergehen.

Besonders hervorgehoben zu werden verdient noch der Umstand, dass der durch Ammoniak in diese Verbindungen eingeführte Stickstoff sehr fest gebunden zu sein scheint. So wurde durch Kochen von Desoxybenzoïncarbonamid mit Kalilauge nur partiell eine Ueberführung desselben in die Carbonsäure bewerkstelligt, während zu gleicher Zeit durch die Operation auch eine Wasserabspaltung stattfand und Benzalphtalimidin gebildet wurde.

Ganz ähnliche Beobachtungen nun, wie die hier zusammengefassten Gabriel'schen, boten sich bei den in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Derivaten des Hydrastins dar.

Wenn man das Hydrastinjodmethylat oder das durch Abspaltung von JH daraus entstehende Methylhydrastin anhaltend mit stärkstem Ammoniak in der Wärme digerirt, so erhält man einen weissen Körper, der nach den Analysen die Zusammensetzung von

$$\text{Methylhydrastin} + NH_3$$

besitzt. Dieser Körper, sowie der homologe, dem Aethylhydrastin entsprechende, spaltet mit grosser Leichtigkeit Wasser ab, und beide gehen in die correspondirenden Imidokörper über, die ähnlich den Phtalimidinen von hellgelber Farbe sind.

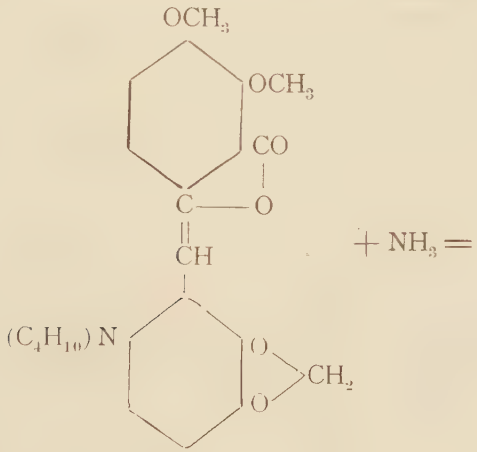
Die Wasserabspaltung findet in erster Linie wie bei den Gabriel'schen Körpern durch Säuren, sodann aber auch beim Erhitzen mit starken Alkalien statt (cf. oben Desoxybenzoïncarbonamid). Der Stickstoff ist in den Körpern so fest gebunden, dass er auch bei der höchsten Concentration des Alkalis nicht abgespalten wird.

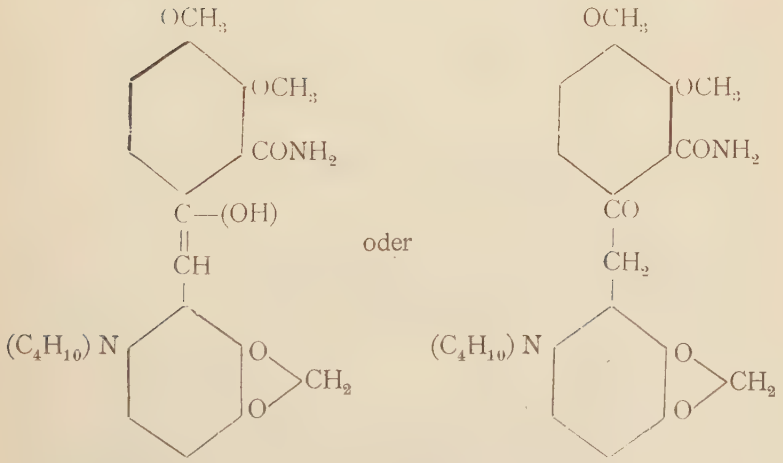
In ganz derselben Weise wie Ammoniak wirken die Homologen desselben auf die Alkylhydrastine ein. So erhält man mit Methylamin etc. Körper von der Bruttozusammensetzung

$$\text{R.Hydrastin} + R.NH_2.$$

Diese alkylirten Amide geben nicht mehr beim Erwärmen mit Alkalien, wohl aber beim Digeriren mit Säuren Wasser ab und gehen in die Imidokörper über, wie aus einigen Salzen derselben erwiesen wurde.

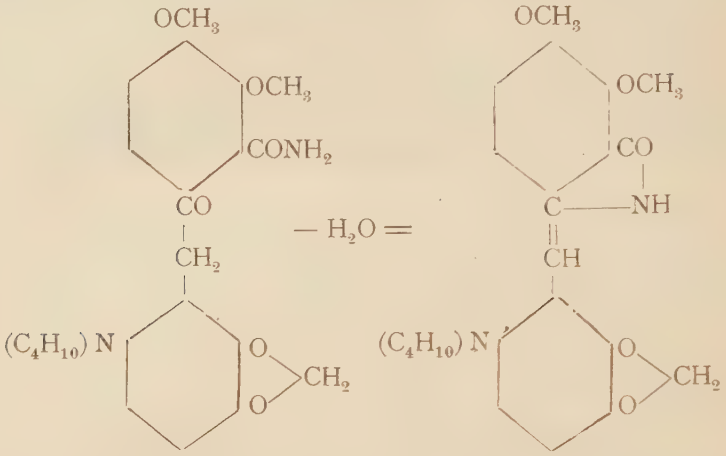
Die Constitution aller dieser Körper ergiebt sich nunmehr nach Analogie der Gabriel'schen, wenn man das Methylhydrastin als substituirtes Benzylidenphtalid betrachtet, zwanglos wie folgt:





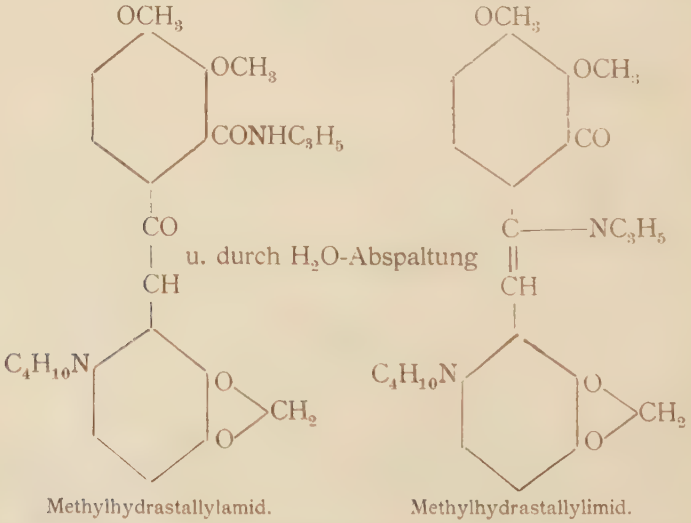
Methylhydrastin giebt Methylhydrastamid;

aus dem letzteren entsteht durch Wasseraustritt das sog. Methylhydrastimid:



Methylhydrastamid. Methylhydrastimid.

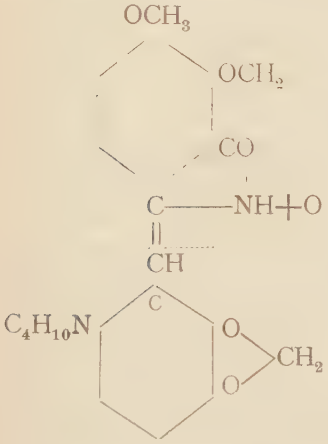
Die mit Methyl-, Aethyl- etc. amin gebildeten Körper haben ganz analoge Formeln. So entsteht mit Allylamin:



Methylhydrastallylamid. Methylhydrastallylimid.

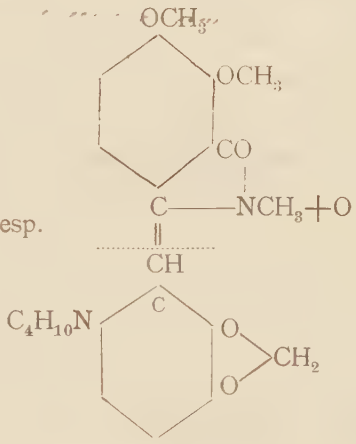
welch letzterer Körper allerdings nicht im freien Zustande, sondern nur in Form seiner Platinverbindung analysirt worden ist.

Die Analogie dieser Körper mit den Gabriel'schen ist unverkennbar; die Möglichkeit, dass das Ammoniak an irgend einer anderen Stelle des Atomencomplexes eingetreten ist, muss von der Hand gewiesen werden, denn bei der Behandlung der erhaltenen Körper mit Salpetersäure wird der gesammte Heminpinsäurerest mit der eingetretenen stickstoffhaltigen Gruppe als Heminpinimid resp. Hemipinalkylimid abgespalten:



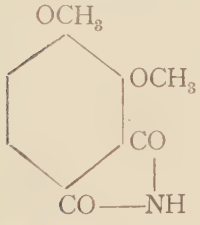
Methylhydrastimid.

resp.



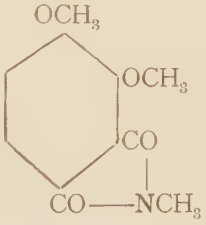
Methylhydrastmethylimid.

geben:



Hemipinimid.

resp.



Hemipinmethylimid.

In Hinblick auf diese Resultate darf, wie ich glaube, die Reaction von Ammoniak und Aminen auf Alkylhydrastine als völlig übereinstimmend betrachtet werden mit derjenigen auf die Substitutionsproducte des Phtalids, und es kann dieselbe als ein vollgültiger Beweis dienen für die schon aus anderen Gründen ausgesprochene Auffassung des Methylhydrastins als ein substituirtes Benzylidenphtalid.

EXPERIMENTELLER THEIL.

ERSTE ABTHEILUNG.

Einwirkung von Ammoniak auf Hydrastinjodmethylat. Methylhydrastamid und Derivate desselben.

Als Ausgangspunkt für die Weiterführung der Reihe von Untersuchungen über das Hydrastin, die M. Freund mit W. Will im Jahre 1880 begonnen und dann in Gemeinschaft mit anderen bis in die jüngste Zeit fortgesetzt hat, sollte ursprünglich der Körper dienen, den man erhält, wenn man das Methylhydrastinjodmethylat $C_{22}H_{23}NO_6.CH_3J$ [1]) mit conc. Kalilauge kocht. Alsdann spaltet sich, wie Freund und Rofenberg [2]) gezeigt haben, Trimethylamin ab, und in der Flüssigkeit muss ein stickstofffreier Körper zu suchen sein, der vermuthlich das ganze Molecül des Hydrastins bis auf die Gruppe NCH_3 unverändert enthält. Ein solcher Körper wurde denn auch durch Zersetzung der alkalischen Flüssigkeit mit Salzsäure als eine weisse, flockig krystallinische Füllung erhalten, allein schon während der Voruntersuchungen und mitten bei der Darstellung einer grösseren Menge des nothwendigen Materials erschien in dem Arch. d. Pharmacie 1890, 49, eine Abhandlung von E. Schmidt und W. Kerstein über die alkylirten Hydrastine, worin der erstere das baldige Erscheinen einer eingehenden Untersuchung über das stickstofffreie Spaltungsproduct des Methylhydrastinmethyljodids, dem er die Formeln $C_{20}H_{18}O_7$ zuschreibt, in Aussicht stellt.

[1]) cf. Einleitung, pag. 7.

[2]) Ber. 23, 408.

So mussten die weiteren Arbeiten nach dieser Richtung und mit ihnen ein beträchtlicher Theil des werthvollen Materials aufgegeben werden. Glücklicher Weise aber hatte sich bei der Darstellung des letzteren die Aufmerksamkeit auf eine bis dahin noch nicht beobachtete Reaction der alkylirten Hydrastine gelenkt, deren Verfolgung ergiebigen Stoff und auch ein gewisses wissenschaftliches Interesse darbot.

Die Gewinnung des Methylhydrastins, des Ausgangsmaterials für den stickstofffreien Körper, geschah die ersten Male nach dem Vorgang von Freund und Rosenberg in folgender Weise: Fein gepulvertes Hydrastin wurde durch mehrstündiges Digeriren mit überschüssigem Methyljodid — auf dem Wasserbade und unter Rückfluss — in das Jodmethylat verwandelt. Diese in der Kälte schwer lösliche Verbindung wurde zunächt in heisser wässriger Lösung durch Digestion mit frisch gefälltem Chlorsilber in das auch in kaltem Wasser leicht lösliche Chlormethylat übergeführt. Die nicht zu concentrirte, kalte wässrige Lösung des letzteren wurde dann durch Kalilauge zersetzt, wobei das Methylhydrastin in gelben, krystallinischen Flocken ausfällt, während das in der Einleitung erwähnte [1]) Hydrastinmethylhydroxyd in Lösung bleibt und erst nach stärkerem Eindampfen in weissen glänzenden Prismen auskrystallisirt.

Nachdem es sich herausgestellt hatte, dass man das Methylhydrastin auch ohne die zeitraubende und immer mit Verlusten verknüpfte Ueberführung des Jodmethylats in das Chlormethylat direkt aus der heissen wässrigen Lösung des ersteren mittelst Alkali ausfällen kann, so beschäftigte mich alsbald der Gedanke ob man nicht die Base ebenso leicht und rein erhalten könnte, wenn es gelänge, schon durch Ammoniak aus dem Hydrastinjodmethylat Jodwasserstoff abzuspalten, und ob nicht dadurch möglicherweise die zweite Reaction:

$$C_{21}H_{21}NO_6.CH_3J + KOH = C_{21}H_{21}NO_6CH_3OH + KJ,$$

wonach gleichzeitig das Hydrastinmethylhydroxyd entsteht, umgangen werden könnte.

[1]) cf. d. Einleit. pag. 6.

Es wurden daher 2 g Hydrastinjodmethylat mit wässrigem Ammoniak übergossen und in der Wärme längere Zeit digerirt. Die Farbe des Körpers verändert sich hierbei in Gelb, und eine herausgenommene Probe zeigte an einem Kupferoxyd-Korn geglüht keine Jodreaction mehr, während Filtrat und Waschwasser derselben stark jodhaltig waren. Der Schmp. der Probe lag nach dem Umkrystallisiren aus Alkohol bei 159° (Methylhydrastin schmilzt rein bei 156°). Das ammoniakalische Filtrat von der ganzen Darstellung liess sich weit eindampfen, ohne dass sich weisse Krystalle (von Hydrastinmethylhydroxyd) abschieden und schliesslich hinterblieb neben dem gebildeten Jodammonium nur eine geringe Menge bräunlichen Harzes. Da somit die Umwandlung in Methylhydrastin fast quantitativ von Statten gegangen zu sein schien, so wurde die Methode bald zur Darstellung einer grösseren Menge der Base angewandt.

Erscheinungen bei der Darstellung grösserer Mengen Methylhydrastins mittelst NH_3.

Als das Jodmethylat von 20 g Hydrastin in der oben geschilderten Weise mit Ammoniak behandelt wurde, schien die Umwandlung desselben in die gelbe Methylbase anfangs glatt von Statten zu gehen. Die Masse nahm eine intensiv gelbe Farbe an und zeigte eine rahmartige Consistenz. Da aber der Schmp. einer herausgenommenen Probe noch viel zu hoch lag, (bei 200°, von unverändertem Jodmethylat, das bei 208° schmilzt), so wurde das Digeriren unter erneutem Zusatz von Ammoniak noch längere Zeit in der Wärme fortgesetzt, und da zeigte sich denn, dass das Reactionsproduct allmählich bedeutend heller und körnig krystallinisch wurde. Als der Kolben dann längere Zeit ruhig stehen gelassen wurde, hatte sich über einer noch gelb gefärbten Masse eine lockere Schicht weisser, deutlicher Krystalle abgesetzt. Dieselben zeigten, mechanisch von dem übrigen Kolbeninhalt getrennt und aus heissem Alkohol umkrystallisirt, den Schmp. 181°, konnte also weder unverändertes Hydrastinjodmethylat (Schmp. 208°), noch etwa Hydrastinmethylhydroxyd (Schmp. 242°) sein; vom

Methylhydrastin selbst waren sie schon durch den blosen Augenschein deutlich zu unterscheiden.

Es wurde nun der gesammte Kolbeninhalt an der Saugpumpe möglichst gut gewaschen und getrocknet, und dann der Versuch gemacht, die in ihm enthaltenen Körper, von denen der eine, gelbe, zweifellos Methylhydrastin war, durch Umkrystallisiren zu trennen. Da aber alle angewandten Lösungsmittel nicht zu dem gewünschten Erfolg führten, so wurde der grösste Theil der ganzen Masse von neuem mit Ammoniak mehrere Stunden in der Wärme digerirt (unter möglichstem Ersatz des sich verflüchtigenden Gases), und es gelang in der That, den gelben Theil noch weiter in den weissen Körper überzuführen. Das Reactionsproduct wurde dann auf Thon völlig lufttrocken gemacht und mit Aether digerirt, wodurch die letzten Spuren der gelben Methylbase entfernt wurden, während der neue Körper als ein grauweisses, körnig krystallinisches Pulver zurückblieb.

Die so erhaltene Verbindung characterisirte sich durch ihre ausserordentlich leichte Löslichkeit in den verdünntesten Säuren als eine entschiedene Base, und diese basische Natur wurde sogar trotz der fast völligen Unlöslichkeit des Körpers in Wasser durch seine Reaction auf feuchtes, rothes Lackmuspapier bestätigt. Ebenso unlöslich, wie in Wasser, ist der Körper in Aether und Aceton, etwas leichter löslich in Chloroform und Benzol. Alkohol nimmt von ihm bis etwa 8 Procent auf und zwar gemäss seiner Temperatur und Concentration. Aus kochendem absol. Alkohol kommt er körnig krystallinisch heraus, wobei die Abscheidung an geriebenen Stellen des Gefässes beginnt. Aus verdünnterem heissen Alkohol krystallisirt er in schönen, kleinen, stark lichtbrechenden rhombischen Blättchen, und so wurde er durch viermaliges Umkrystallisiren gereinigt. Er schmolz alsdann constant bei 180° zu einer klaren, gelben Flüssigkeit.

Farbreaction: Mit Fröhdes Reagens giebt eine Spur des Körpers eine tiefgrüne Färbung, die bei einigem Stehen zunächst in ein prachtvolles Braunviolett, dann in Braunroth übergeht. Darauf bildet sich um die Flüssigkeit ein blauer Rand, und schliesslich geht die ganze Färbung in Indigoblau über.

Analysen: Die Verbrennungen des bei 100° getrockneten Körpers lieferten folgende Zahlen:

I. 0,2518 g Subst. gaben 0,5910 g CO_2 u. 0,1480 g H_2O
II. 0,2317 „ „ „ 0,5392 „ „ „ 0,1362 „ „
III. 0,1930 „ „ „ 12,0 ccm Stickstoff bei 22,5° und 770 mm B.

Dem entsprechen:

	I.	II.	III.	
C	64,01	63,46	—	pCt.
H	6,56	6,53	—	„
N	—	—	7,08	„

Diese Zahlen lassen keine andere Deutung zu, als dass der neue Körper entstanden ist durch Abspaltung von Jodwasserstoff aus dem angewandten Hydrastinjodmethylat, wobei zuerst Methylhydrastin entsteht, und Addition von 1 mol. NH_3 an diese Base nach den Gleichungen:

$$\underset{\text{Hydrastinjodmethylat}}{C_{21}H_{21}NO_6.JCH_3}+NH_3=\underset{\text{Methylhydrastin}}{C_{21}H_{20}(CH_3)NO_6}+NH_4J,$$

und:

$$\underset{\text{Methylhydrastin.}}{C_{21}H_{20}(CH_3)NO_6}+NH_3=C_{21}H_{20}(CH_3)(NO_6)NH_2$$

Dieser letztere Körper $C_{21}H_{20}(CH_3)NO_6NH_2$ oder $C_{22}H_{26}N_2O_6$, für den ich den Namen Methylhydrastamid vorschlagen möchte, verlangt folgende Zahlen:

		I.	II.	III.	
C = 63,77		64,01	63,46	—	Proc.
H = 6,2	Gefunden wurden:	6,56	6,53	—	„
N = 6,76	(s. oben)	—	—	7,08	„

Ueberführung des Methylhydrastins in Methylhydrastamid.

Um die obige, durch die Darstellung wahrscheinlich gemachte Annahme über die Bildung des neuen Körpers direct zu erweisen, wurde eine kleine Menge nach der gewöhnlichen Methode dargestellten Methylhydrastins längere Zeit in der Wärme mit concentr. wässrigem Ammoniak digerirt. Der gelbe Körper färbte sich dabei immer heller und war nach mehreren Stunden fast ganz in einen

hellgrauen Körper übergeführt worden, der nach dem Trocknen, Behandeln mit Aether, Umkrystallisiren aus Alkohol, an seinem Schmelzpunkt und den übrigen Eigenschaften als Methylhydrastamid erkannt wurde.

Verbesserte Methode zur Darstellung des Methylhydrastamids.

Durch den vorstehenden Versuch war die Frage nach der Bildungsweise der neuen Base beantwortet, und es war constatirt, dass durch eines von zwei Molecülen Ammoniak aus dem Hydrastinjodmethylat Jodwasserstoff abgespalten wurde, genau so, wie es durch Kali geschieht. Um aber zu entscheiden, an welcher Stelle das zweite Ammoniakmolecül addirt wurde, und um überhaupt das chemische Verhalten der Base näher zu studiren, war es zuförderst wünschenswerth, eine bequemere und womöglich bessere Ausbeuten gewährende Darstellungsweise zu finden, als die bisherige es war.

Das Digeriren mit wässrigem Ammoniak nimmt nämlich bei Anwendung irgend beträchtlicher Mengen Jodmethylat ausserordentlich viel Zeit in Anspruch und das erhaltene Product muss erst durch Behandeln mit Aether und mehrfaches Umkrystallisiren gereinigt werden.

Es ist dies auch sehr erklärlich, denn das angewandte Material ist nur sehr schwer, das zunächst gebildete Zwischenproduct sowie das Endproduct sind völlig unlöslich in der ammoniakalischen Flüssigkeit, so dass die Umwandlung nur sehr langsam und unvollkommen von Statten gehen kann und der erhaltene Körper stark verunreinigt sein muss.

Es lag nahe, statt des wässrigen Ammoniaks alkoholisches anzuwenden, zumal sich zeigte, dass das Hydrastinjodmethylat in alkohol. Ammoniak viel leichter löslich ist als in Alkohol selbst; allein es krystallisirte aus der Lösung auch nach längerem Digeriren die gewünschte Base trotz ihrer Schwerlöslichkeit nicht heraus.

Da zeigte sich durch eine Reihe systematisch angestellter Versuche, dass eine combinirte Behandlung des Hydrastinjodmethylats mit alkoholischem und stärkstem wässrigen Ammoniak

ein äusserst günstiges Resultat ergab, und dass ein sehr grosser Ueberschuss von Ammoniak die Hauptbedingung für den vortheilhaften Verlauf der Operation sei.

Es wurden also 20 g Hydrastinjodmethylat zerrieben in einem $^3/_4$ l fassenden Kolben mit 75 ccm 10% alkoholischem Ammoniak übergossen und am Rückflusskühler durch nicht zu starkes Erwärmen in Lösung gebracht. Dieselbe erfolgt mit deutlich gelber, allmählich heller werdender Färbung. Eine herausgenommene Probe der Flüssigkeit schied beim Erhalten noch nichts aus und gab auf Wasserzusatz nur eine gelbliche, schmierige Fällung. Als aber unter fortwährendem Digeriren in der Wärme allmählich noch 300 ccm stärksten wässrigen Ammoniaks hinzugefügt worden waren, begann langsam an den Wänden des Gefässes die Abscheidung weisser Krystalle und auf weiteren Zusatz von 50 ccm Ammoniak erfolgte die momentane Abscheidung der Base in schönen, farblosen Krystallen und in reichlicher Menge. Nach längerem Stehen wurde die Krystalmasse auf der Saugpumpe abgesaugt, mit verdünntem Ammoniak, dann mit Wasser gewaschen und auf Thon getrocknet. Der Körper erschien blendend weiss und zum weiteren Verarbeiten völlig rein genug. Sein Schmp. war glatt 180° und änderte sich durch Umkrystallisiren aus Alkohol nicht mehr. Zur Sicherheit wurde er noch einmal analysirt.

Es gaben:

I. 0,2219 g Subst. b. 100 getr. 0,5172 CO_2 und 0,1288 H_2O.
II. 0,2483 g Subst. 14,6 ccm Stickstoff bei 20° und 750 mm B.

	Gef.	Ber. f. $C_{22}H_{26}N_2O_6$
I.	C=63,56	63,77 Proc.
	H=6,45	6,2 „
II.	N=6,63	6,76 „

Die Ausbeute war eine recht gute. Sie betrug 13,5 g aus 20 g Jodmethylat, während die Theorie 15,9 g verlangt. Aus dem bräunlichen Filtrat von den Krystallen hatte sich nach tagelangem Stehen noch eine ganz geringe Menge der Base ausgeschieden, alsdann aber zeigte sich weder beim Kochen der Flüssigkeit für sich, noch nach Zusatz einer weiteren grossen

Menge Ammoniaks keinerlei Fällung mehr, so dass die Reaction als unter den geschilderten Bedingungen beendet angesehen werden konnte.

Einwirkung von Säuren auf die Base.

Wie bereits erwähnt, löst sich das Methylhydrastamid mit grosser Leichtigkeit in Säuren, und so wird es selbst von sehr verdünnter Essigsäure in grosser Menge aufgenommen. Die Lösung ist zuerst farblos, färbt sich aber mit der Zeit und besonders beim Erwärmen schwach gelb. Sie lässt sich zum Syrup eindampfen, ohne Krystalle zu geben.

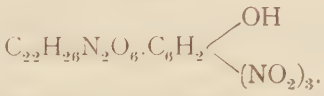
Aus der farblosen, durch Aufschlämmen der Base in Wasser und Zusatz einiger Tropfen Essigsäure gewonnenen Lösung kann man die Base durch Natriumcarbonat rein weiss und unverändert wieder abscheiden.

Es wurden Versuche zur Darstellung von Salzen aus der essigsauren Lösung gemacht.

Mit Jodkalium versetzt gab sie keine Fällung. Mit Jodjodkalium erfolgte eine braune, zähe Fällung. Es gelang nicht, dieselbe umzukrystallisiren.

Mit Kaliumbichromat entsand ein öliger, anscheinend nicht krystallisirender Niederschlag. Mit Ferrocyankalium resultirte alsbald ein krystallinischer gelblich-grüner Körper.

Pikrat



Am leichtesten lässt sich aus der Lösung das Pikrat gewinnen. Auf Zusatz von wässriger Pikrinsäure erfolgt ein flockig krystallinischer citronengelber Niederschlag. Derselbe ist unlöslich in Wasser, schwer löslich in kaltem, leichter in kochendem Alkohol, aus dem er beim Erkalten in Form von feinen mikroskopischen Nadeln herauskommt. Sein Schmp. ist 173°. Die Analyse der im Vacuum über Schwefelsäure getrockneten Substanz ergab Folgendes:

0,2373 g Substanz gaben 0,4554 g Kohlensäure und 0,1010 g Wasser.

Ber. f. $C_{22}H_{26}N_2O_6.C_6H_3N_3O_7$		Gefunden:
C	52,26	52,33
H	4,51	4,73

Mineralsäuren und Methylhydrastamid.

Methylhydrastimid

$C_{22}H_{24}N_2O_5$.

Wesentlich anders als gegen Essigsäure und höchst characteristisch verhält sich die Base gegen starke anorganische Säuren. Verdünnte Salz- oder Schwefelsäure lösen von dem Körper beträchtliche Mengen mit intensiv gelber Farbe, und in der Lösung befindet sich nicht mehr die ursprüngliche Base, sondern eine neue, aus der ersteren durch Wasserabspaltung entstandene.

Zur Darstellung wurden 2 g Methylhydrastamid in verdünnter Schwefelsäure gelöst, die gelbe Lösung einige Zeit in der Wärme digerirt und dann mit verdünntem Alkali übersättigt. Hierdurch fällt die Base als ein hellgelber flockiger Niederschlag aus, der durch Umkrystallisiren aus starkem kochendem Alkohol in feinen Nadeln vom Schmp. 192° erhalten wird.

Der neue Körper, der als Methylhydrastimid bezeichnet werden soll, ist, wie die Analysen zeigen, aus dem Methylhydrastamid durch Austritt von einem Molecül Wasser entstanden und hat demnach die Formel $C_{22}H_{24}N_2O_5$.

Analysen:

I. 0,2256 g Substanz gaben 0,5525 g Kohlensäure und 0,1306 g Wasser.

II. 0,1651 g Substanz gaben 10,4 ccm Stickstoff bei 20° und 758 mm Barom.

Ber. f. $C_{22}H_{24}N_2O_5$		Gefunden: I.	II.	
C	66,66	66,78	—	Proc.
H	6,06	6,43	—	„
N	7,07	—	7,24	„

Salze des Methylhydrastimids.

Um zu den Salzen der wasserärmeren Base zu gelangen, hat man nach dem Obigen nur nöthig, Methylhydrastamid in den entsprechenden starken Säuren zu lösen. Indessen ist hierbei eine gewisse Vorsicht erfoderlich, weil — wie sich bei dem folgenden

Chlorhydrat herausgestellt hat — mit zu verdünnten Säuren die Wasserabspaltung nicht vollständig vor sich geht, während andererseits zu concentrirte Säuren, zumal Schwefel- und Salpetersäure, leicht tiefergreifende Zersetzung der Base bewirken.

Chlorhydrat

$C_{22}H_{24}N_2O_5.HCl(+aq.)$

Uebergiesst man Methylhydrastamid mit wenig verdünnter Salzsäure, so löst es sich leicht auf, und die gelbe Lösung erstarrt nach kurzer Zeit besonders beim Umrühren zu einem Brei gelbgefärbter Krystallnadeln, die unter dem Mikroskop völlig einheitlicher Natur schienen.

Nach dem Trocknen auf Thon schmolz das Salz oberhalb 110° in seinem Krystallwasser. Es war schwer in kaltem, leicht in heissem Wasser löslich, aus welchem es zu wiederholten Malen umkrystallisirt wurde. Die Analysen zeigten jedoch, dass es auf diese Weise nicht völlig rein erhalten worden war.

Analysen:

I. 0,2302 g Substanz, an der Luft zur Constanz getrocknet, gaben 0,4670 g Kohlensäure und 0,1403 g Wasser.

II. 0,9968 g Substanz verloren bei 115° getrocknet 0,1030 g Wasser.

III. 0,2415 g der vorstehenden, getrockneten Substanz gaben 0,5363 g Kohlensäure und 0,1434 g Wasser.

Ber. f. $C_{22}H_{24}N_2O_5.HCl+2^1/_2aq.+3aq.$			Gef.	I.	II.
C	55,29			55,45	
H	6,28			6,77	
H_2O	9,4	11,1		—	10.3

Ber. f. $C_{22}H_{24}N_2O_5HCl$	Gefunden: III.
C = 61,04	60,56
H = 5,78	6,60

Aus diesen Daten, besonders denen der letzten Analyse, lässt sich ersehen, dass durch die verdünnte Salzsäure die Wasserabspaltung noch nicht vollkommen von Statten gegangen war.

Leicht und vollkommen wird dieselbe dagegen erreicht, wenn man das Salz so darstellt, dass man Methylhydrastamid mit absolutem Alkohol übergiesst und unter gelindem Erwärmen tropfenweise concentrirte Chlorwasserstoffsäure in schwachem Ueberschuss zusetzt. Das alsdann in schönen Nädelchen auskrystallisirende Salz schmilzt nach dem Trocknen bei 100° glatt bei 227° und giebt, mit verdünntem Alkali zersetzt, das gelbe, bei 192° schmelzende Methylhydrastimid. Zur Controle wurde das Salz aus dieser letzteren Base selbst hergestellt; es zeigte sich völlig identisch mit dem auf die obige Weise bereiteten, dessen Analysen jetzt auch die Reinheit bewiesen:

I. 0,1768 g bei 100° getrocknete Substanz lieferten 0,3947 g Kohlensäure und 0,0969 g Wasser.

II. 0,3130 g Substanz gaben 0,1070 g Chlorsilber.

Ber. f. $C_{22}H_{24}N_2O_5.HCl$		Gefunden:	I.	II.
C	61,04		60,88	— Proc.
H	5,78		6,09	— „
Cl	8,2		—	8,46 „

Platindoppelsalz

$(C_{22}H_{24}N_2O_5.HCl)_2PtCl_4$.

Die Lösung des reinen Chlorhydrats giebt mit Platinchlorid einen gelbbraunen, pulvrig krystallinischen Niederschlag, der auf Thon getrocknet ein sanft anzufühlendes Pulver darstellt. Dasselbe ist etwas löslich in heissem Wasser und Alkohol und kann aus kochender concentrirter Chlorwasserstoffsäure umkrystallisirt werden, wobei es in Form von wohlausgebildeten braunen Rhomboëdern auftritt. Es schmilzt unter Zersetzung bei etwa 205°.

0,3771 g der bei 100° getrockneten Substanz hinterliessen nach dem Glühen 0,061 g Pt.

Ber. Pt=16,36; Gef. 16,18 Proc.

Chromat.

Aus der Lösung des Chlorhydrats fällt auf Zusatz von $K_2Cr_2O_7$ das Chromat als rothbrauner Niederschlag aus. Derselbe ist löslich in Alkohol und krystallisirt daraus in schönen, eigenthümlich S-förmig gebogenen Nadeln aus. Bei höherer Temperatur zersetzt sich der Körper.

Ferrocyanat.

Beim Zusatz von Ferrocyankalium zur Lösung des Chlorhydrats fällt das Ferrocyanat in Form von mikroskopischen gelblichgrünen Nadeln aus. Es ist schwer löslich in kaltem, etwas leichter in heissem Wasser und Alkohol. Es schmilzt nicht glatt, sondern zersetzt sich bei ungefähr 170°.

Sulfat

$C_{22}H_{24}N_2O_5.H_2SO_4$

Das Sulfat des Methylhydrastimids erhält man ebenso wie das Chlorhydrat direct aus dem Methylhydrastamid. und man thut gut, bei seiner Darstellung dieselben Vorsichtsmassregeln anzuwenden, wie bei jenem. Es krystallisirt in schönen hellgelben, federförmig gruppirten Nadeln vom Schmelzpunkt 218°. Ammoniak, Soda und Alkalien scheiden aus ihm die bei 192° schmelzende Base ab.

Die Schwefelsäurebestimmung zeigte, dass das Salz ein primäres war.

0,3908 g bei 100° getr. Substanz gaben 0,1796 g Baryumsulfat.

Ber. f. $C_{22}H_{24}N_2O_5.H_2SO_4$:		Gefunden:
H_2SO_4	19,88	19,33 Proc.

Nitrat des Methylhydrastimids

$C_{22}H_{24}N_2O_5.HNO_3 + 1aq.$

Zur Darstellung des characteristischen Nitrats wurde Methylhydrastamid in wenig Wasser suspendirt und tropfenweise mässig verdünnte Salpetersäure zugefügt. Die Lösung ist anfangs fast farblos, bald aber wird sie intensiver gelb gefärbt, und erstarrt dann zu hellgelben Krystallen, welche die Form sehr feiner Nadeln haben.

Eine Probe des Salzes in der Kälte mit Natriumcarbonat zersetzt giebt die bei 192° schmelzende Imidbase.

Das Salz ist in kaltem Wasser sehr schwer löslich, etwas leichter in heissem; in absolutem Alkohol ist es unlöslich. Es schmilzt nicht ganz glatt und unter beginnender Zersetzung bei etwa 230°.

Bei höherer Temperatur kann es nicht getrocknet werden, denn schon bei längerem Liegen an der Luft beginnt es sich allmählich zu zersetzen und bekommt braune Flecke.

Zur Analyse wurde die Substanz lufttrocken angewandt.

0,2633 g gaben 0,5369 g Kohlensäure und 0,0360 g Wasser.

Ber. f. $C_{22}H_{24}N_2O_5.HNO_3+H_2O$:		Gefunden:
C	55,35	55,61
H	5,66	5,74

Da sich aus dem Salz, wie bereits erwähnt, Methylhydrastimid abscheiden liess, so beweist die Analyse das Vorhandensein von 1 mol. Krystallwasser, welches aber wegen der Zersetzlichkeit des Körpers nicht direct bestimmt werden konnte.

Chlorhydrat des Methylhydrastamids.

$C_{22}H_{26}N_2O_6HCl+2aq.$

Wie die Bildungsweise der im Vorangehenden besprochenen Salze des Methylhydrastimids lehrt, ist es nicht möglich, die Salze der Amidbase direct durch Lösen derselben in Säuren zu gewinnen, weil dabei sofort Wasserabspaltung eintritt. Um aber wenigstens noch ein characteristisches Salz des unveränderten Methylhydrastamids zu erhalten, so wurde versucht, bei der stark basischen Natur desselben durch Umsetzung mit dem Salze einer anderen Base zu dem gewünschten Ziele zu gelangen. Als besonders geeignet hierzu erwies sich Hydroxylaminchlorhydrat.

Löst man Methylhydrastamid mit der berechneten Menge salzsaurem Hydroxylamin in heissem Alkohol, so hinterbleibt nach dem Abdunsten des letzteren auf dem Wasserbade ein schwach gelblich gefärbter Syrup, der beim Reiben nach ganz kurzer Zeit zu einem Brei von nur wenig gefärbten Krystallen erstarrt.

Noch leichter und reiner erhält man die Verbindung, wenn man in eine heisse wässrige Lösung von Hydroxylaminchlorhydrat die berechnete Menge Base einträgt. Dieselbe löst sich darin mit grösster Leichtigkeit, und beim Erkalten krystallisirt das gebildete Salz fast vollständig in feinen, rein weissen, drusenförmig gruppirten Nädelchen aus.

Ueber die Natur des so gewonnenen Körpers bestanden zu Anfang einige Zweifel, denn es lag die Vermuthung nahe, dass

sich auf die geschilderte Weise ein Oxim des Methylhydrastamids gebildet haben könnte. Diese Annahme wurde aber unhaltbar, als es gelang, denselben Körper auch durch Kochen der Base mit Ammoniumchloridlösung zu erhalten und aus ihm durch Natriumcarbonat unverändertes Methylhydrastamid abzuscheiden. Es liegt also in der That in dem gefundenen Körper das Chlorhydrat des Methylhydrastamids vor, und letzteres ist eine so starke Base, dass es Hydroxylamin und Ammoniak aus ihren Salzen zu verdrängen vermag.

Das chlorwasserstoffsaure Methylhydrastamid ist, wie seine Bildung zeigt, löslich in Alkohol, leicht auch in heissem Wasser. Aus dem letzteren kommt es beim Erkalten mit 2 mol. Krystallwasser heraus, in welchem es bei 116—18° schmilzt, und die es zur Hälfte schon im gewöhnlichen, ganz bei längerem Liegen im Vacuumexsiccator verliert. Bei höherer Temperatur kann es nicht getrocknet werden, denn es tritt dabei, wie auch beim längeren Kochen der wässrigen Lösung unter Wasserabspaltung Gelbfärbung ein. Geringe Mengen Säure bewirken diese Wasserabspaltung momentan.

Die Analysen ergaben Folgendes:

I. 0,2369 g Substanz an der Luft zur Constanz getrocknet gaben 0,4678 g Kohlensäure und 0,1470 g Wasser.

II. 0,8915 g verloren bei 5tägigem Stehen im Vacuum über Schwefelsäure 0,0672 g Wasser.

Ber. f. $C_{22}H_{26}N_2O_6HCl+2H_2O$:		Gefunden	
C	54,26	I.	53,85
H	6,37		6,89
H_2O	7,40	II.	7,54

III. 0,4283 g der wasserfreien Substanz gaben 0,1349 g Chlorsilber.

Ber. f. $C_{22}H_{26}N_2O_6HCl$:	Gefunden:
Cl 7,88	7,79 Proc.

IV. Ein Theil der lufttrocken im gewöhnlichen Exsiccator aufbewahrten Substanz enthielt nach längerer Zeit nur noch 1 mol. Krystallwasser:

0,2152 g dieser Substanz gaben 0,4472 g Kohlensäure und 0,1228 g Wasser.

Ber. f. $C_{22}H_{26}N_2O_6HCl+H_2O$:		Gefunden:
C	56,35	56,67 Proc.
H	6,19	6,34 „

V. 0,2166 g derselben Probe gaben 12,00 ccm Stickstoff bei 15° und 750 mm B.

Ber. f. $C_{22}H_{26}N_2O_6HCl+H_2O$:	Gefunden:
5,98	6,40 Proc.

Einwirkung von Alkali auf Methylhydrastamid.

Um Aufschluss darüber zu erlangen, ob, wie vermuthet wurde, wirklich die Lactongruppe im Hydrastin es war, welche bei der Behandlung des Hydrastinjodmethylats mit Ammoniak in Reaction getreten ist, wurde das Methylhydrastamid der Einwirkung von starkem Alkali ausgesetzt in der Erwartung, dass sich dabei unter Abspaltung von Ammoniak Methylhydrastin oder eins seiner Umwandlungsproducte zurückbilden würde.

Es wurden daher etwa 2 g Methylhydrastamid mit 10 ccm Kalilauge von 33 Proc. übergossen. Hierbei trat zunächst keine bemerkenswerthe Veränderung ein; als aber die Temperatur bis zum Sieden gesteigert wurde, erfolgte allmählig Gelbfärbung, und die Masse sinterte schliesslich zu einem halbflüssigen, fleischfarbenen Klumpen zusammen, der beim Erkalten hart und krystallinisch wurde. Eine Entwicklung von Ammoniak- oder Amingeruch trat hierbei nicht auf, auch nicht, wenn man das Alkali bis fast zur Trockne verdampfte, wobei auch sonst keine weitere Veränderung beobachtet werden konnte.

Der entstandene gelbe Körper wurde durch wiederholtes Auskochen mit Wasser, in dem er sich unlöslich zeigte, und Decantiren gereinigt. Es war schwer löslich in kaltem, leichter in heissem Alkohol und wurde aus letzterem in Gestalt von feinen, hellgelben Nädelchen erhalten. Sein Schmelzpunkt lag alsdann glatt bei 192°, und schon hierdurch, sowie durch sein Aeusseres und sein Verhalten gegen Säuren erwies sich der Körper als identisch mit dem aus den Lösungen des Methylhydrastamids in Säuren durch Alkali abgeschiedenen Methylhydrastimid. So hatte also das concentrirteste Kali nicht vermocht, den in das Methylhydrastin eingetretenen

Stickstoff zu eliminiren, sondern es hatte nur, ähnlich wie die Mineralsäuren, durch Wasserabspaltung die Amidgruppe der Base in die Imidgruppe übergeführt.

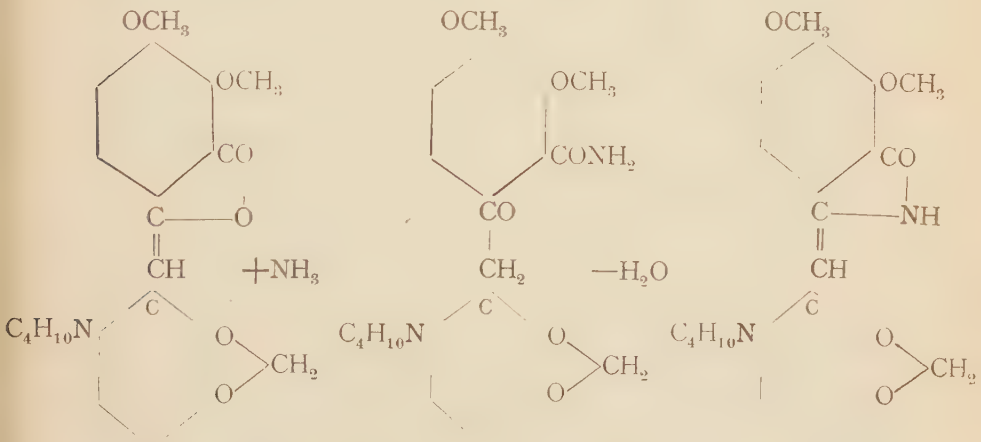
Zur Sicherheit wurde noch eine Stickstoffbestimmung in dem Körper ausgeführt.

0,2297 g bei 100° getrockneter Substanz gaben 14,8 ccm Stickstoff bei 20° und 770 mm B.

Ber. f. Methylhydrastimid $C_{22}H_{24}N_2O_5$:	Gefunden:
N 7,07	7,47 Proc.

Ueber die Constitution des Methylhydrastamids und Methylhydrastimids.

Nach den im theoretischen Theil pag. 15 ss. gemachten Erörterungen war die Constitution der beiden Basen soweit festgestellt worden, dass es hinreichen wird, an dieser Stelle die betreffenden Formeln einfach zu wiederholen und nur wenige Bemerkungen hinzuzufügen.



Methylhydrastin giebt Methylhydrastamid und Methylhydrastimid.

Die Wasserabspaltung erfolgt durch Säuren und starkes Alkali beim Erwärmen.

Durch den Eintritt des zweiten Stickstoffatoms in das Methylhydrastin ist die basische Natur desselben wohl erhöht, seine basische Wichtigkeit aber nicht vergrössert worden, da ja der Stickstoff zur Bildung einer Amid- resp. Imidgruppe gedient hat.

Die neuen Basen binden also, wie auch die Analysen der beiden Chlorhydrate und anderer Salze zeigten, gleich dem Methylhydrastin selbst nur ein Aequivalent der Säuren.

Auch die tertiäre Natur des Methylhydrastins hat selbstverständlich durch den Eintritt von Ammoniak keine Aenderung erfahren, und dies wird durch die folgende Beschreibung der Einwirkung von Jodmethyl auf die beiden Basen bewiesen.

Addition von Jodmethyl an die Basen $C_{22}H_{26}N_2O_6$ und $C_{22}H_{24}N_2O_5$.

a) Base $C_{22}H_{26}N_2O_6$ und Methyljodid.

Uebergiesst man das Methylhydrastamid mit einem starken Ueberschuss von Methyljodid und digerirt im geschlossenen Rohr längere Zeit bei höherer Temperatur, so erhält man nach dem Abdunsten des Lösungsmittels einen gelben, krystallinischen Körper.

Leichter und reiner gewinnt man denselben, wenn man die Base in möglichst wenig absolutem Alkohol durch Erwärmen am Rückflusskühler in Lösung bringt und dann allmählig überschüssiges Methyljodid durch das Kühlrohr zufliessen lässt. Nach längerem Sieden (c. $^1/_2$ Stde.) scheidet sich dann der in absolutem Alkohol unlösliche Körper in schönen, gelben Krystallen ab. Er kann aus kochendem Wasser leicht umkrystallisirt werden und zeigt sich danach unter dem Microscop als aus glänzenden, sehr flachen Rhomboëdern bestehend, welche häufig so auf der schmalen Seite lagen, dass sie für Nadeln angesehen wurden und unbegründete Zweifel an der Einheitlichkeit des Körpers erweckten. Der Schmelzpunkt lag zwischen 240 und 245°; die Analyse der bei 110—115° getrockneten Substanz zeigte, was ihre gelbe Farbe schon vermuthen liess, dass auch hier unter dem Einfluss des Jodmethyls in der absolut alkoholischen Lösung eine Wasserabspaltung vor sich gegangen war:

0,2548 g Substanz gaben 0,4780 g Kohlensäure und 0,1214 g Wasser.

Ber. f. $C_{22}H_{24}N_2O_5CH_3J$:		Gefunden:
C	51,30	51,34 Proc.
H	5,02	5,29 „

Die Krystallform des Körpers wird durch $1^1/_2$ mol. Krystallwasser bedingt:

1,0465 g Substanz verloren nach dem Trocknen bei 115—120° 0,0527 g Wasser.

Ber. f. $C_{22}H_{24}N_2O_5JCH_3+1^1/_2aq$:	Gefunden:
$H_2O = 4.8$	5.04 Proc.

b) Base $C_{22}H_{24}N_2O_5$ und Methyljodid.

Nach den Bestimmungen im vorhergehenden Körper war zu erwarten, dass durch Vereinigung von Methyljodid mit der wasserärmeren Base eine mit jenem völlig identische Verbindung resultiren würde. Dies geschah in der That, nur dass die Reaction noch viel leichter von Statten ging, weil die Wasserabspaltung nicht erst bewirkt zu werden brauchte.

Uebergiesst man Methylhydrastimid mit Jodmethyl, so findet die Addition schon freiwillig und unter beträchtlicher Erwärmung statt. Sie wurde durch kurzes Erwärmen am Rückflusskühler zu Ende geführt, und der entstandene gelbe Körper durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser gereinigt. Er zeigte dann denselben Schmelzpunkt und die gleichen Eigenschaften, wie der aus der wasserreicheren Base hergestellte. Die Analysen bewiesen vollends die Identität.

I. 0,2225 g Substanz, bei 120° getrocknet, gaben 0,4198 g CO_2 und 0,1043 g H_2O.

Ber. f. $C_{22}H_{24}N_2O_5.JCH_3$:		Gefunden: I.
C	51,30	51,45 Proc.
H	5,02	5,21 „

II. 1,1029 g Substanz verloren bei 120° 0,0500 g Wasser.

III. 1,1514 g Substanz verloren bei 120° 0,0600 g Wasser.

Ber. f. $C_{22}H_{24}N_2O_5JCH_3+1^1/_2aq$:		Gefunden II.	III.
$1^1/_2H_2O$	4,8	5,21	4,53 Proc.

Verhalten des Methylhydrastimidmethyljodides gegen Alkali.

Wenn man das aus der einen oder der anderen Base dargestellte Jodmethylat mit sehr concentrirter Kalilauge übergiesst, so tritt sofort eine intensivere Gelbfärbung, und beim Erhitzen deutlicher Trimethylamingeruch auf. Nach längerer Einwirkung

ist dann ein gelbgefärbter Körper in der Flüssigkeit suspendirt, der nach dem Umkrystallisiren aus Alkohol bei 226° schmilzt und jodfrei ist. Höchst wahrscheinlich ist er nach folgender Gleichung entstanden:

$$C_{22}H_{24}N_2O_5.CH_3J + KOH = KJ + H_2O + (CH_3)_3N + C_{20}H_{17}NO_5.$$

Diese Vermuthung wurde durch die Analysen des Herrn stud. Philips [1]), der diesen Körper und seine Abkömmlinge näher zu untersuchen im Begriffe ist, bestätigt.

Einwirkung von Salpetersäure auf Methylhydrastimid. Hemipinimid $C_{10}H_9NO_4$.

Wie schon bei der Darstellung des Nitrats des Methylhydrastimids erwähnt worden ist, zersetzt sich dasselbe bei längerem Liegen an der Luft, indem es missfarbig wird und allmählich braune Flecke bekommt. Erhitzt man es in wässriger Lösung bei Gegenwart von freier Salpetersäure, so tritt beim Kochen momentan ein Farbenumschlag von Gelb in Braun ein, und, ohne dass man eine lebhaftere Einwirkung — etwa eine Gasentwickelung — wahrnimmt, krystallisirt nach dem Erkalten ein hellbrauner Körper in kurzen mikroskopischen Nadeln aus. Neben diesem aber liessen sich in geringer Menge sehr feine, farblose Nadeln erkennen, die durch Umkrystallisiren aus heissem Wasser nicht entfernt werden konnten. Die einzige Methode, die beiden Körper zu trennen, schien andauerndes Behandeln mit Aether zu sein.

Zu diesem Zwecke wurde die Krystallisation völlig trocken gemacht und dann in einem Soxhlet'schen Extractionsapparat während 12 Stunden mit Aether digerirt.

In den Aether war dann eine sehr kleine Quantität eines farblosen, in feinen, langen Nadeln krystallisirenden, bei 228° schmelzenden Körpers gegangen.

Der zurückbleibende, gelbbraune Körper konnte aus kochendem Wasser umkrystallisirt werden, ebenso aus verdünntem Alkohol; in absolutem Alkohol und in Aether war er unlöslich. Er schmolz unter Zersetzung bei 210°.

Der Körper stellt zweifellos das Nitrat einer durch Oxydation

[1]) cf. Ber. 23. 2914.

entstandenen neuen Base dar, allein diese Base liess sich durch Alkalien nicht abscheiden, denn die zuerst entstandene ölige Fällung löste sich im Ueberschuss des Alkalis wieder auf. Nicht besseren Erfolg gaben Ammoniak und Natriumcarbonat. Fügte man aber zu dem mit Natriumcarbonat oder Alkali zersetzten Salz tropfenweise verdünnte Salzsäure, so erstarrt die Masse bald zu einem Magma von schönen, goldgelben Krystallen eines Chlorhydrats. Beide Körper, das Nitrat wie das Chlorhydrat, wurden nach öfterem Umkrystallisiren wiederholt analysirt, ohne dass Zahlen gefunden wurden, die einen Schluss auf die Zusammensetzung gestattet hätten.

Das Nitrat zeigte einmal 52,78% Kohlenstoff und 5,16 Wasserstoff, das Chlorhydrat 55,15% Kohlenstoff und 5,34% Wasserstoff.

Der von den Salzen der ursprünglichen Base wenig abweichende Kohlenstoffgehalt, sowie die offenbar nicht sehr heftige Einwirkung der Salpetersäure liessen vermuthen, dass keine tiefergreifende Veränderung, zumal nicht eine erwartete Spaltung der Base vor sich gegangen war.

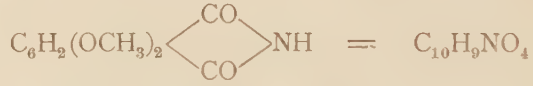
Anders dagegen verhielt es sich mit dem zweiten beobachteten, dem in farblosen Nadeln krystallisirenden und durch Aether extrahirbaren Körper.

Derselbe schien offenbar das Product einer weitergehenden Veränderung der Base zu sein, denn es stellte sich bald heraus, dass, je länger man die Salpetersäure einwirken liess, und je weniger verdünnt sie war, desto mehr von ihm neben dem braungelben Nitrat entstand, ja dass bei genügend langer Einwirkung unter heftiger Gasentwicklung, wobei anscheinend ein grosser Theil Substanz zerstört wurde, überhaupt nur dieser Körper zu fassen war.

Wurden 2 g Base mit 5 ccm gewöhnlicher verd. Salpetersäure übergossen und zum Sieden erhitzt, so schied sich nach erfolgtem Farbenumschlag bei längerem Kochen unter starker Entwicklung von Nitrodämpfen und Kohlensäure schon in der Hitze eine reichliche Krystallisation von Nadeln ab, sie sich beim Erkalten noch vermehrte. Die etwas röthlich gefärbten Krystalle wurden abfiltrirt und auf Thon getrocknet, wobei sie fast farblos wurden und bald eine schöne, seidenartig glänzende Decke von zarten, mit einander verfilzten Nadeln bildeten.

Der Körper erwies sich als leicht lölich in heissem Alkohol, schwer in Aether und in kochendem Wasser, aus welch letzterem er sehr schön in langen, äusserst feinen Nadeln hervorkommt. Sein Schmelzpunkt ist 228°. In Alkalien ist er mit gelber Farbe löslich und wird daraus auf Zusatz von Säure schneeweiss mit einem bläulichen Schein wieder gefällt. Nach längerem Kochen mit Alkali bewirkt Säure keine Fällung mehr. Characteristisch für den Körper ist, dass äusserst geringe Mengen von ihm in Wasser gelöst eine sehr schöne blaue Fluorescenz zeigen.

Aus allen diesen Eigenschaften, besonders auch aus der letzteren, liess sich auf die Identität dieses Körpers mit dem von Liebermann aus Opiansäure und Hydroxylaminchlorhydrat dargestellten Hemipinimid



schliessen.

Die Analysen bestätigen diese Annahme:

I. 0,1445 g bei 100° getrocknete Substanz gaben 0,3082 g Kohlensäure und 0,0632 g Wasser.

II. 0,2236 g Substanz gaben 0,4764 g Kohlensäure und 0,0944 g Wasser.

III. 0,1656 g Substanz gaben 10,5 ccm Stickstoff bei 17° und 750 mm Barometerstand.

Ber. f. $C_{10}H_9NO_4$	Gefunden: I.	II.	III.
C 57,97	58,16	57,98	— Proc.
H 4,34	4,86	4,69	— „
N 6,76	—	—	7,26 „

Die Darstellung und die Eigenschaften des Körpers beschreibt Liebermann, Ber. 19, 2278 ss. Zur Vergleichung sei ein kurzer Auszug der betreffenden Stelle mitgetheilt:

„Wenn man Opiansäure mit salzsaurem Hydroxylamin in alkoholischer Lösung etwa 2—3 Stunden am Rückflusskühler kocht, so scheiden sich schon während der Kochens weisse, schön seidenglänzende Nadeln ab, die sich bis zum Breiigwerden des Kolbeninhalts vermehren, der bei dem Erkalten fast ganz erstarrt . . . .“

„. . . . Die Krystalle des gebildeten Oxims, welches ich aus weiter unten anzuführenden Gründen als Hemipinimid bezeichne, werden mit Wasser gewaschen und aus Alkohol oder aus eisessigsaurer Lösung durch Wasserzusatz krystallisirt und bilden dann lange, äusserst feine, farblose Nadeln, welche bei 228 bis 230° schmelzen. Ihre alkoholische und namentlich auch die nur Spuren Substanz enthaltene kalte, wässrige Lösung fluorescirt schön blau".

Die Bildung des Körpers geschieht nach Liebermann im Sinne folgender Gleichung:

$$C_6H_2(OCH_3)_2\begin{cases}CHO\\COOH\end{cases} + NH_2OH.HCl$$

Opiansäure

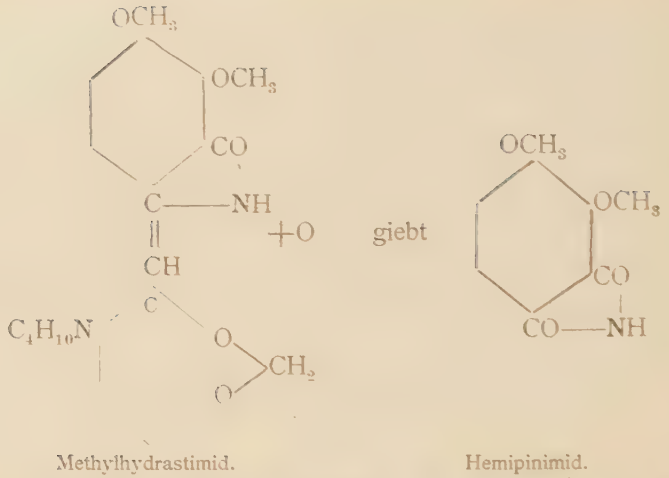
$$= C_6H_2(OCH_3)_2\begin{cases}CO\\CO\end{cases}NH + 2H_2O + HCl$$

Hemipinimid.

„Nimmt man an, dass hierbei, wie bei der Wirkung anderer Aldehyde auf Hydroxylamin, in erster Linie die nicht fassbare Opianoximsäure $C_6H_2(OCH_3)_2\begin{cases}COOH\\CH=N.OH\end{cases}$ entsteht, so condensirt sich diese in Folge der o-Stellung der Carboxyl- und aldehydischen Gruppe sofort unter Austritt eines zweiten Wassermolecüls weiter."

Das Auftreten von Hemipinimid bei der Einwirkung von Salpetersäure auf Methylhydrastamid resp. das zunächst gebildete Methylhydrastamid giebt den sichersten Beweis dafür, dass die Addition des Ammoniaks im Methylhydrastin in der That an der Stelle der Lactonbindung erfolgt war, denn nur unter dieser Voraussetzung ist die Bildung des Körpers möglich.

Die Reaction, nach der er entstanden ist, ergiebt sich dann einfach als eine glatte Abspaltung des Hemipincomplexes mit dem eingetretenen Stickstoff und unter Aufnahme von 1 Atom Sauerstoff:



Methylhydrastimid. Hemipinimid.

War somit in dem Hemipinimid die eine Hälfte des Atomencomplexes der Base leicht als ein selbständiges Molecül erhalten worden, so gelang es leider nicht, auch das zweite nach der vorstehenden Reaction zu erwartende Spaltungsproduct aufzufinden.

Weder aus der sauren noch aus der alkalisch gemachten Mutterlauge von der Darstellung des Hemipinimids konnte durch Aether ein neuer Körper ausgezogen werden. Ebenso wenig führte Neutralisation der Flüssigkeit, Abdampfen zur Trockne, Zersetzen mit Säure und Extrahiren mit Alkohol oder Aether zu irgend einem Resultat. So muss man wohl annehmen, dass bei der stürmischen Einwirkung der Salpetersäure, die durch heftige Gasentwicklung angezeigt wurde, der Rest des complicirten Molecüls zerstört worden ist.

ZWEITE ABTHEILUNG.

a. [Versuchte Einwirkung von Ammoniak auf Hydrastin] Einwirkung von Ammoniak auf Aethylhydrastin.

b. Einwirkung von Aminen auf Methylhydrastin.

Ammoniak und Hydrastin.

Da im Hydrastin selbst die gleiche Lactonisirung vorhanden ist, wie im Methylhydrastin, so lag es nahe, den Versuch zu machen, ob die Anlagerung von Ammoniak dort ebenso leicht von Statten gehen würde, wie hier. Die Frage muss verneint werden. Weder durch Kochen des Hydrastins in fester Form mit starkem wässrigem Ammoniak, noch durch Erhitzen der Base in alkoholischer Lösung, oder Digeriren im zugeschmolzenen Rohr mit starkster Ammoniakflüssigkeit gelang es, einen dem Methylhydrastamid entsprechenden Körper zu erhalten. So gewährt einen Anhaltspunkt für den Eintritt der Reaction nur, wie in der Einleitung auseinandergesetzt worden ist, die Veränderung, welche das Methylhydrastin dem Hydrastin gegenüber durch die Aufspaltung des Pyridinringes erlitten hat.

Ein Beweis dafür ist die Leichtigkeit, mit der sich das Ammoniak in das dem Methylhydrastin völlig entsprechende Aethylhydrastin einführen lässt.

Base aus Hydrastinäthyljodid und Ammoniak.

Aethylhydrastamid

$C_{22}H_{24}N_2O_6$.

Zur Darstellung des Hydrastinjodäthylats wird fein zerriebenes Hydrastin mit einem ziemlichen Ueberschuss von Jodäthyl (etwa gleiche Theile) 2 Stunden am Rückflusskühler erhitzt. Die Masse wird allmählich syrupartig und erstarrt schliesslich zu einer gelblichen, krystallinischen Masse. Dieselbe ist nach dem Abdunsten des überschüssigen Jodäthyls rein genug zur weiteren Verarbeitung und kann in demselben Kolben durch Auflösen in Alkohol und Digeriren mit einem sehr grossen Ueberschuss von Ammoniak, genau in derselben Weise wie das Hydrastinmethyljodid, in die entsprechende Amidbase übergeführt werden.

Das Aethylhydrastamid ist dem Methylhydrastamid ausserordentlich ähnlich und zeigt dieselbe Krystallform, wie jenes, (Rhomboeder). Es ist etwas leichter löslich in Alkohol; sein Schmelzpunkt ist 140°.

Zur Analyse wurde der Körper wiederholt aus Alkohol umkrystallisirt und bei 100° getrocknet.

0,2206 g Substanz gaben 0,5208 g Kohlensäure u. 0,1354 g Wasser.

Ber. f. $C_{23}H_{28}N_2O_6$:	Gefunden:
C 64,48	64,38 Proc.
H 6,54	6,82 „

Aethylhydrastimid

$C_{23}H_{26}N_2O_5$.

Genau wie die Methylbase so liefert auch das Aethylhydrastamid bei der Behandlung mit Säuren, gelb gefärbte Lösungen, aus denen Alkalien und Soda nicht mehr die ursprüngliche Base abscheiden, sondern eine neue, um 10° höher schmelzende. Dieselbe Verbindung bildet sich auch, wie beim Methylhydrastamid, durch die Einwirkung von starkem Alkali in der Hitze.

1½ g des Aethylhydrastamids wurden mit der 5fachen Menge 30procentiger Kalilauge übergossen und anhaltend gekocht. Die Base schmolz zu einer gelben, öligen Masse, die schliesslich mit einem Male noch in der Wärme erstarrte. Ein ammoniakalischer Geruch war während der Operation nicht wahrzunehmen.

Nach mehrmaligem Decantiren mit Wasser wurde der Körper aus heissem, verdünntem Alkohol, in welchem er viel leichter löslich ist, als die entsprechende Methylverbindung, umkrystallisirt. Hierbei kommt er immer erst in öligen Tröpfchen heraus, die nach einiger Zeit zu schönen hellgelben Rhomboëdern erstarren. Nach zweimaligen Umkrystallisiren war er rein und schmolz dann bei 150—151°. Danach zeigen die Schmelzpunkte des Aethylhydrastamids und Aethylhydrastimids dieselbe Differenz (151 −140) wie die der entsprechenden Methylbasen (192—180).

0,2270 g der bei 100° getrockneten Substanz gaben 0,5605 g Kohlensäure und 0,1405 g Wasser.

Ber. f. $C_{23}H_{26}N_2O_5$:	Gefunden:
C 67,32	67,33 Proc.
6H 6,83	6,88 „

b. Einwirkung von Aminen auf Hydrastinjodmethylat.

Die Leichtigkeit, mit welcher sich Ammoniak an die alkylirten Hydrastine addirte, gab die Anregung dazu, die Versuche auch

auf die Substitutionsproducte des Ammoniaks auszudehnen, um auf diesem Wege zu in der Amidogruppe substituirten Alkylhydrastamiden zu gelangen.

Zur Anwendung kamen nur primäre Aminbasen.

Methylhydrastmethylamid

$C_{23}H_{28}N_2O_6$.

Die Einwirkung von Methylamin auf die Jodmethylverbindung des Hydrastins geht in derselben Weise vor sich wie die des Ammoniaks, nur sind die Ausbeuten bedeutend schlechter, weil von dem kostspieligen Amin nicht so grosse Ueberschüsse angewandt werden können, wie eigentlich erforderlich wären. Der Versuch, die Einwirkung mit quantitativen Mengen von 33procentigem wässrigem Methylamin unter Zusatz von Alkohol im geschlossenen Rohr bei 100° zu erreichen, ergab kein günstiges Resultat. Es trat beginnende Zersetzung unter Braunfärbung ein, und eine Krystallabscheidung erfolgte erst, als der Rohrinhalt noch längere Zeit in offenem Gefäss mit überschüssiger Methylaminlösung erhitzt wurde.

Die neue Base krystallisirt leicht aus Alkohol in weissen Rhomboëdern, die bei 182° schmelzen. Die Analyse der bei 100° getrockneten Substanz bestätigte die erwartete Zusammensetzung.

I. 0,2263 g gaben 0,5316 g Kohlensäure und 0,1325 g Wasser.

II. 0,2250 g gaben 13,0 ccm Stickstoff bei 17,5° und 762 mm Barometerstand.

Ber. f. $C_{22}H_{23}NO_6.CH_3NH_2$		Gefunden: I.	II.
C	64,49	64,04	— Proc.
H	6,54	6,99	— „
N	6,54	—	6,72 „

Die Verbindung, welcher der Name Methylhydrastmethylamid zukommt, ist dem Aethylhydrastamid isomer und diesem sowie dem Methylhydrastamid in ihren physikalischen Eigenschaften äusserst ähnlich; eine grosse Verschiedenheit von den letzteren beiden Basen zeigt sie indessen in ihrem Verhalten gegen Alkali. Man kann sie mit Kalilauge bis fast zur Trockne eindampfen, ohne dass eine wesentliche Veränderung mit ihr vorgeht. Sie schmilzt

schliesslich in dem Kali unter sehr geringer Gelbfärbung, erstarrt aber nach dem Erkalten wieder und zeigt, aus Alkohol umkrystallirt, eine rein weisse Farbe und den unveränderten Schmelzpunkt 182°.

So war also durch Alkali keine Wasserabspaltung erfolgt.

Chlorhydrat des Methylhydrastmethylamids

$C_{22}H_{28}N_2O_6HCl$.

Auch gegen verdünnte Säuren ist das Methylhydrastmethylamid wesentlich beständiger als Methyl- und Aethylhydrastamid. Während die letzteren mit Mineralsäuren nur die gelbgefärbten Salze der Imide liefern, gelingt es, die erstgenannte Base in Salze zu verwandeln, ohne dass Wasserabspaltung eintritt.

Zur Analyse wurde das Chlorhydrat dargestellt, indem $^1/_2$ g der Base mit Alkohol übergossen und dann tropfenweise conc. Salzsäure bis zur Lösung hinzugefügt wurde. Hierbei trat allerdings eine unverkennbare, wenn auch sehr schwache Gelbfärbung auf, aber nach einigem Stehen schoss ein schneeweisses Salz in schönen Nädelchen aus der Lösung hervor. Der Schmelzpunkt lag bei 193°.

Höchst merkwürdig erschien, dass sich die blendend weissen Krystalle mit gelblicher Farbe in heissem Wasser lösten. Fügt man dann zu dieser Lösung Natriumcarbonat, so fällt die Base des Salzes in öligen Tröpfchen aus, die nach einigem Stehen zu schönen, an einzelnen Stellen schwach gelblich gefärbten Krystallen erstarren, nach dem Umkrystallisiren aber den unveränderten Schmelzpunkt des Methylhydrastmethylamids, nämlich 182°, zeigen.

Das Chlorhydrat wurde zur Analyse mehrmals umkrystallisirt und bei 100° getrocknet.

0,2081 g Substanz gaben 0,4557 g Kohlensäure und 0,1230 g Wasser.

Ber. f. $C_{22}H_{28}NO_4CH_3NH_2.HCl$:		Gefunden:
C	59,72	59,42 Proc.
H	6,58	6,24 „

So war also auch durch die Säure beim Methylhydrastmethylamid eine Wasserabspaltung nicht so ohne Weiteres wie beim Methylhydrastamid bewirkt worden. Dass dieselbe indessen bei

längerer Einwirkung oder bei grösserer Concentration der Säure stattfinden würde, war nach den theoretischen Betrachtungen nicht zu bezweifeln, und wird, da es Mangel an Material beim Methylhydrastmethylamid nicht zuliess, bei dem weiter unten zu beschreibenden ganz analogen Methylhydrastamyl- und -allylamid bewiesen werden.

Platindoppelsalz des Methylhydrastmethylamids

$(C_{12}H_{25}N_2H_6.HCl)_2PtCl_4$.

Die Lösung des Chlorhydrats gab mit Platinchlorid eine gelbbraune, zarte, pulvrig-krystallinische Verbindung, deren Platinbestimmung obiger Formel entsprach.

0,2865 g Substanz gaben 0,0438 g Pt.

Gefunden:	Berechnet:
Pt=15,29	15,54 Proc.

Verhalten des Metyhlhydrastmetyhlamids gegen Salpetersäure. Hemipinmethylimid

$C_{10}H_8O_2NCH_3$.

Nach den an Methylhydrastamid gemachten Beobachtungen war zu erwarten, dass bei der Behandlung des Methylhydrastmethylamids mit Salpetersäure das von Liebermann bei seinen Versuchen nicht dargestellte Hemipinsäuremethylimid

gebildet werden würde.

Es wurden daher etwa 1 g der Base mit 5 ccm verdünnter Salpetersäure während ¼ Stunde zum gelinden Sieden erhitzt. Schon während des Kochens schieden sich unter heftiger Gasentwicklung feine, glänzende Krystallnadeln ab, die sich beim Erkalten noch vermehrten. Sie wurden auf einen Filter mit wenig Wasser gewaschen, und aus Alkohol umkrystallisirt und glichen dann im Aussehen aufs Täuschendste dem Hemipinimid. Ihr Schmelzpunkt aber liegt 40° tiefer, nämlich bei 168°, und dieser beträchtliche Unterschied ist sehr characteristisch für die in der Imidogruppe substituirten Homologen des Hemipinimids.

Die Analyse ergab das erwartete Resultat:

0,1490 g Substanz, bei 100° getrocknet, gaben 0,3243 g Kohlensäure und 0,0726 g Wasser.

Ber. f. $C_{10}H_9O_4NCH_3$:		Gefunden:
C	59,73	59,35
H	4,98	5,41

Das Hemipinmethylimid ist sehr schwer löslich in kaltem Wasser, leichter in Alkohol und in heissem Wasser, aus welchem es in langen, äusserst feinen Nadeln beim Erkalten herauskommt. Die wässrige Lösung fluorescirt ebenso wie die des Hemipinimids mit schöner, blauer Farbe.

Von dem letzteren unterscheidet sich das Hemipinmethylimid besonders durch seine Unlöslichkeit in kalten Alkalien, die daher rührt, dass in ihm die sauren Eigenschaften der Imidgruppe durch die Substitution des Wasserstoffatoms aufgehoben sind.

Base aus Hydrastinmethyljodid und Aethylamin: Methylhydrastäthylamid.

$$C_{22}H_{23}NO_6.C_2H_5.NH_2 = C_{24}H_{30}N_2O_6.$$

Dieselbe Schwierigkeit wie bei der Darstellung der Base mit Methylamin bietet sich auch bei der mit Aethylamin. Die Flüchtigkeit dieser Amine erfordert einen grossen Ueberschuss, zumal da in der Hitze gearbeitet werden muss.

Zur Darstellung der Base wurden 5 g Hydrastinjodmethylat am Rückflusskühler in Alkohol gelöst, dann der Kolben von der Flamme entfernt, ein wenig abgekühlt und 10 g wässriges Aethylamin von 33 Proc. hinzugefügt. Der Kolben wurde darauf lose verkorkt bei mässiger Temperatur mehrere Tage stehen gelassen. Nach dem Abdunsten des Alkohols erschien dann die Base in einer syrupösen Flüssigkeit suspendirt. Sie wurde durch Trocknen auf Thon oberflächlich gereinigt und mehrfach aus verdünntem, heissem Alkohol umkrystallisirt. Sie gleicht alsdann in Aussehen und Krystallform ganz den vorher beschriebenen Basen. Ihr Schmelzpunkt ist 162°.

Analyse: 0,2247 g Substanz, bei 100° getrocknet, gaben 0,5338 g Kohlensäure und 0,1463 g Wasser.

Ber. f. $C_{24}H_{30}N_2O_6$:		Gefunden:
C	65,16	64,78 Proc.
H	6,79	7,23 „

Die Ausbeute an dem Körper war so gering, dass nur wenige Versuche mit ihm gemacht werden konnten.

Mit Kali liess sich der Körper kochen, ohne dass eine Veränderung mit ihm vorging; der Schmelzpunkt blieb derselbe. In Salzsäure löste er sich fast farblos, und aus der Lösung krystallisirte ein weisses Chlorhydrat in schönen Nadeln. Die durch Natriumcarbonat daraus abgeschiedene Base zeigte nach dem Umkrystallisiren den unveränderten Schmelzpunkt 162°.

Die salzsaure Lösung der Base gab mit Platinchlorid eine gelbbraune Fällung von der Zusammensetzung $(C_{24}H_{30}N_2O_6HCl)_2PtCl_4$.

0,2214 g Substanz hinterliessen nach dem Glühen 0,0338 g Platin.

Berechnet:	Gefunden:
Pt = 15.20	15.25 Proc.

Hemipinäthylimid.

Durch Kochen der Base mit verdünnter Salpetersäure scheidet sich in der Wärme das Hemipinäthylimid in Form von öligen Tropfen aus, die beim Erhalten zu schönen, feinen Nadeln erstarren. Dieselben lösen sich in kochendem Wasser nach vorangegangenem Schmelzen und krystallisiren in der Kälte wieder aus. Die Lösung zeigt die blaue Fluorescenz. Der Körper ist von Liebermann [1]) durch Erhitzen von trocknem Hemipinimidkalium und Jodäthyl im Rohr erhalten worden. Nach Liebermann besitzt er den Schmelzpunkt 96—98°. Ich fand ihn noch etwas niedriger, nämlich bei 93°, was wohl in der Art des Erhitzens oder in der Verschiedenheit der Thermometer seinen Grund hat.

Die grosse Differenz in den Schmelzpunkten der substituirten Hemipinimide ist bereits beim Hemipinmethylimid erwähnt worden.

---

[1]) Ber. 19. 2282.

Hier ist sie ganz ausserordentlich auffallend; während das Hemipinimid bei 228° schmilzt, wird der Schmelzpunkt durch den Eintritt der Aethylgruppe um über 130° erniedrigt! Auch Liebermann verfehlt nicht hierauf aufmerksam zu machen und weist auf die ganz analoge Erscheinung beim Phtalimid und Phtaläthylimid hin, wo durch Eintritt der Aethylgruppe der Schmelzpunkt 238° bis auf 78° erniedrigt wird.

Methylhydrastamylamid.

$C_{22}H_{23}NO_6.C_5H_{11}NH_2$.

Mit dem gew. Amylamin, in welchem die Isoverbindung vorliegt, wurde der Versuch gemacht, auch ein nicht normales Amin an das Methylhydrastin zu addiren. Derselbe glückte vollkommen, ja der höhere Siedepunkt dieses Amins machte die Ausführung der Operation noch leichter als bisher.

Etwa 2 g Hydrastinjodmethylat wurden unter Zusatz von wenigen Tropfen des Amins mit Alkohol am Rückflusskühler in Lösung gebracht und alsdann bei gelindem Sieden allmählich $2^1/_2$ g Amylamin hinzugefügt. Nach viertelstündigem Kochen und Stehenlassen über Nacht erstarrte die Lösung, in eine Schale gegossen, alsbald zu einem dichten Brei von Krystallen der neuen Base. Dieselbe wurde auf Thon getrocknet und durch wiederholtes Umkrystallisiren aus Alkohol gereinigt. Ihr Schmelzpunkt lag alsdann bei 171°. Sie unterschied sich in kaum einer Beziehung von den zuvor dargestellten Homologen, ausser in der Krystallform. Dieselbe zeigte feine, quadratische Säulen, während die früher beschriebenen Basen durchgehends in rhombischen Blättchen krystallisirten.

Die Analyse des Körpers bestätigte die erwartete Zusammensetzung.

0,2309 g Substanz bei 100° getrocknet, gaben 0,5672 g Kohlensäure und 0,1635 g Wasser.

Ber. f. $C_{27}H_{36}N_2O_6$:		Gefunden:
C	66,94	66,99 Proc.
H	7,44	7,84 „

Einwirkung von Salzsäure auf Methylhydrastamylamid.

Von der gewonnenen Menge Methylhydrastamylamid war noch soviel übrig geblieben, dass damit der Versuch der Wasserabspaltung, welche beim Methylhydrastmethyl- und -äthylamid nicht ausgeführt worden war, vorgenommen werden konnte. Dieselbe wurde in der That, wie zu vermuthen war, durch andauernde Behandlung der Base mit Salzsäure in der Wärme bewirkt.

Uebergiesst man das Methylhydrastamylamid mit verdünnter Salzsäure, so löst es sich in der Kälte fast farblos auf, und aus der Lösung krystallisirt nach kurzer Zeit das weisse, schwer lösliche Salz der unveränderten Amidbase. Bringt man nun dieses Salz durch Erhitzen mit einer grösseren Menge verdünnter Chlorwasserstoffsäure wieder in Lösung und kocht etwa eine Stunde, so färbt sich die Flüssigkeit intensiver gelb und beim Erkalten findet keine Krystallbildung mehr statt. Auf Zusatz von Natriumcarbonat zu einer Probe schied sich jetzt nicht mehr die ursprüngliche, sondern die neugebildete Imidbase in Form von öligen Tröpfchen ab. Da dieselben nicht fest werden wollten, so wurde die Hauptmenge der salzsauren Lösung mit Platinchlorid gefällt. Der braungelbe, pulvrige Niederschlag wurde erst bei 60—70°, dann bei 105° getrocknet und gab sodann bei der Verbrennung Zahlen, welche bewiesen, dass wirklich die Platinverbindung der wasserärmeren Base vorlag.

0,2470 g Substanz lieferten 0,4330 g Kohlensäure und 0,1270 g Wasser.

Ber. f. $(C_{27}H_{34}N_2O_5.HCl)_2PtCl_4$:		Gefunden:
C	48,21	47,81 Proc.
H	5,21	5,71 „

Die Platinverbindung der wasserreicheren Base, $(C_{27}H_{36}N_2O_6HCl)_2PtCl_4$, enthält 46,96% C und 5,36% H.

Base mit Allylamin.

Methylhydrastallylamid $C_{22}H_{23}NO_6.NH_2C_3H_5$.

Als Repräsentant der ungesättigten Amine wurde das Allylamin zur Ausführung der Reaction gewählt. Unter genau denselben Bedingungen wie die vorhergehende, entstand auch diese Base.

Die Aehnlichkeit beider erstreckte sich auch auf die Krystallform (feine, quadratische Säulen.) Der Schmelzpunkt des neuen Körpers lag nach wiederholtem Umkrystallisiren aus Alkohol bei 158°.

Die Analyse ergab das erwartete Resultat.

0,2382 g Substanz, bei 100° getrocknet, lieferten 0,5755 g Kohlensäure und 0,1528 g Wasser.

Ber. f. $C_{25}H_{30}N_2O_6$:		Gefunden:
C	66,08	65,89 Proc.
H	6,61	7,12 „

Einwirkung von Salzsäure auf Methylhydrastallylamid.

Die Lösung von Methylhydrastallylamid in verdünnter Salzsäure, die in der Kälte fast farblos ist, wird beim Erhitzen gelb. Nach längerem Kochen scheidet Soda aus der Lösung eine gelbliche, ölige Base ab, die nicht direct analysirt werden konnte. Die salzsaure Lösung wurde daher wiederum mit Platinchlorid versetzt und das ausfallende krystallinische Platindoppelsalz zuerst im Exsiccator und dann bei 100° zur Constanz getrocknet.

Die Analyse zeigte, obwohl der Wasserstoff etwas zu hoch gefunden wurde, dass auch hier die Wasserabspaltung eingetreten war.

0,2198 g Substanz gaben 0,3795 g Kohlensäure und 0,1045 g Wasser.

Ber. f. $(C_{25}H_{28}N_2O_5HCl)_2PtCl_4$ [1]):		Gefunden:
C	46,72	47,08 Proc.
H	4,52	5,28 „

Somit war am Methylhydrastamyl- und -allylamid die Möglichkeit der Wasserabspaltung auch bei den in der Amidogruppe alkylirten Basen nachgewiesen und dadurch der Beweis für die Analogie derselben mit dem Methyl- und Aethylhydrastamid erbracht worden.

[1] Für die Platinverbindung der wasserreicheren Base, $(C_{25}H_{30}N_2O_6HCl)_2PtCl_4$, berechnet sich C=45,45%; H=4,7%.

Versuchte Einwirkung von Anilin auf Hydrastinjodmethylat.

Um zum Schluss auch noch ein aromatisches Amin in den Kreis der Versuche zu ziehen, wurde ein kleines Quantum Hydrastinjodmethylat in alkoholischer Lösung mit Anilin am Rückflusskühler zum Sieden erhitzt. Allein auch nach tagelangem Kochen konnte eine Veränderung des Ausgangsmaterials nicht wahrgenommen werden. Durch seinen Jodgehalt, die Löslichkeit in kochendem Wasser und den Schmelzpunkt zeigte sich der nach dem Abtreiben des Anilins mit Wasserdampf zurückbleibende Körper als unverändertes Hydrastinjodmethylat, so dass ich die Reactionsfähigkeit des Anilins auf diese Verbindung leugnen zu müssen glaube. —

Die vorliegende Arbeit wurde zu Anfang des laufenden Jahres im hiesigen Pharmakologischen Institut begonnen und mit Schluss des Sommersemesters beendet. Sie entstand auf Veranlassung und unter Leitung des Herrn Priv.-Doc. Dr. M. Freund, dem ich an dieser Stelle für seine mir stets mit ausserordentlichem Entgegenkommen gewährte Unterstützung meinen aufrichtigen Dank aussprechen möchte.

In gleicher Weise drängt es mich, auch Herrn Geh.-Rth. Prof. Dr. O. Liebreich, Direktor des pharmak. Instituts, für das meiner Arbeit gütigst gewidmete Interesse meinen ergebensten Dank zu sagen.

THESEN.

I.

Die Anwendung der auf chemisch-synthetischem Wege dargestellten Heilmittel ist der von natürlich vorkommenden vorzuziehen.

II.

Der Process der Aetherbildung vollzieht sich nach den von Williamson aufgestellten Grundsätzen.

III.

Die electrochemische Theorie scheint geeigneter zur Erklärung des Galvanismus als die Contactheorie.